

Asymmetrische Synthese und Untersuchung
von
Azepino[1,2-*b*]isochinolinen als Vorstufen zu Quinocarcin
und Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidinen als Berberinanaloga

Von der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr.rer.nat.)
genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von Oliver Koepler
aus Hamburg

1. Referentin: Prof. Dr. S. Laschat

2. Referent: Prof. Dr. R. Herges

eingereicht am: 18.12.2003

mündliche Prüfung am: 19. März 2004

2004

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät, vertreten durch Prof. Dr. S. Laschat, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Tagungsbeiträge:

Large scale access to functionalized 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines, Oliver Koepler, Sabine Laschat, *JCF-Frühjahrssymposium 2002 - Euregionale*, 13.-15. März **2002**, Aachen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1998 bis Dezember 2003 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig unter Anleitung von Prof. Dr. S. Laschat angefertigt.

Meinen Eltern

I. Einleitung	1
II. Problemstellung	4
III. Hauptteil.....	10
1. Synthese 1,3-difunktionalisierter Tetrahydroisochinoline.....	10
1.1 Vorbemerkungen.....	10
1.2 Versuche zur Alkylierung von 1,5,10,10a-Tetrahydrooxazolo[3,4- <i>b</i>]- isochinolin-3-on (13)	12
1.3 Synthese 1,3-difunktionalisierter Tetrahydroisochinoline über die <i>Benzotriazol</i> -Route	14
1.4 Versuche zur Isomerisierung von 3-Oxo-1,5,10,10a-tetrahydro- oxazolo[3,4- <i>b</i>]isochinolin-5-carbonsäureethylester (41a)	16
2. Carbonyl-En-Reaktion von 1-Methoxymethyl-1,2,3,4-tetra- hydroisochinolin-3-carbaldehyd	18
2.1 Synthese des Cyclisierungsvorläufers (51)	18
2.2 Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung von (51)	19
2.3 Struktur- und Konfigurationsaufklärung des Cyclisierungsproduktes (52a)	21
2.4 Struktur- und Konfigurationsaufklärung des Cyclisierungsproduktes (52b).....	22
2.5 Überlegungen zum Mechanismus der Cyclisierung	24
2.6 Versuche zur Mesylierung von (52a)	27
3. Synthese von <i>N</i> -Alkyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen mit funktionalisierter Seitenkette.....	28
3.1 Vorbemerkungen.....	28
3.2 Synthese des chiralen Epoxides (21)	30
3.2.1 Vorbemerkungen.....	30
3.2.2 Umsetzung von Glycidyltosylat (73) mit 1-Brom-2-methyl-1-propen.....	32
3.2.3 Umsetzung von (<i>S</i>)-Epichlorhydrin (81) mit 2-Methyl-1-propenyl- magnesiumbromid	33
3.3 Synthese von <i>N</i> -(2-Benzoyloxy-5-methyl-4-hexenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-3-carbaldehyd (87).....	34
3.4 Synthese von <i>N</i> -(2-Benzoyloxy-5-methyl-4-hexenyl)-1-methoxymethyl- 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbaldehyd.....	36
4. Carbonyl-En-Reaktion von <i>N</i> -Alkyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carb- aldehyden mit funktionalisierter Seitenkette	39

4.1 Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung von (87)	39
4.2 Struktur- und Konfigurationsaufklärung des Cyclisierungsproduktes (94a)	40
4.3 Überlegungen zum Mechanismus der Cyclisierung	41
5. Topoisomerase I Hemmer auf der Basis funktionalisierter Benzo[<i>g</i>]- chinolino[2,3- <i>a</i>]chinolizidine.....	43
5.1 Vorbemerkungen.....	43
5.2 Synthese des <i>all-cis</i> konfigurierten Benzo[<i>g</i>]chinolino[2,3- <i>a</i>]- chinolizidin-Gerüsts	45
5.2.1 Synthese des <i>all-cis</i> konfigurierten Ethylesters (101)	45
5.2.2 Umfunktionalisierung des Ethylesters (101).....	45
5.2.3 Dehydrierung des Ringes D der Verbindung (101)	47
5.2.4 Struktur- und Konfigurationsaufklärung des Heterocyclus (108).....	50
5.3 Synthese des <i>all-trans</i> konfigurierten Benzo[<i>g</i>]chinolino[2,3- <i>a</i>]- chinolizidin-Gerüsts	51
5.3.1 Vorbemerkungen.....	51
5.3.2 Synthese des <i>all-trans</i> konfigurierten Ethylesters (109).....	51
5.3.3 Struktur- und Konfiguration des <i>all-trans</i> konfigurierten Cyclisierungs- produktes (109)	51
5.3.4 Synthese des <i>all-trans</i> konfigurierten Benzo[<i>g</i>]chinolino[2,3- <i>a</i>]- chinolizidins (111).....	54
5.3.5 Umfunktionalisierung des Ethylesters (109)	56
5.3.6 Dehydrierung des Ringes D von (109)	56
5.4 Synthese funktionalisierter 5,7,8,15-Tetrahydrobenzo[<i>g</i>]chinolino[2,3- <i>a</i>]- chinolizidine.....	58
5.4.1 Vorbemerkungen.....	58
5.4.2 Synthese von 5,7,8,15-Tetrahydrobenzo[<i>g</i>]chinolino[2,3- <i>a</i>]chinolizidinen	60
5.4.3 Struktur- und Konfigurationsbestimmung des Cyclisierungsproduktes (125) ...	62
5.4.4 Struktur- und Konfigurationsbestimmung des Nebenproduktes (127).....	64
5.4.5 Dehydrierung des Ringes D von (125)	64
5.4.6 Strukturbestimmung von (128).....	65
6. Untersuchung der Wechselwirkung von Benzo[<i>g</i>]chinolino[2,3- <i>a</i>]chinolizidinen mit DNA-Fragmenten	65
6.1 Vorbemerkungen.....	65
6.2 NMR-Untersuchungen von (102) – DNA-Oligonukleotid Komplexen	67

IV. Zusammenfassung	74
V. Ausblick.....	80
VI. Experimenteller Teil.....	83
7. Vorbemerkungen.....	83
7.1 Analytische Methoden	83
7.2 Reagenzien und Lösungsmittel	85
8. Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	86
9. Versuche zu Kap. 1.2	88
10. Versuche zu Kap. 1.3	93
11. Versuche zu Kap. 1.4	101
12. Versuche zu Kap. 2.1	106
13. Versuche zu Kap. 2.2	109
14. Versuche zu Kap. 2.6	112
15. Versuche zu Kap. 3.1	114
16. Versuche zu Kap. 3.2.2	118
17. Versuche zu Kap. 3.2.3	121
18. Versuche zu Kap. 3.3	124
19. Versuche zu Kap. 3.4	131
20. Versuche zu Kap. 4.1	139
21. Versuche zu Kap. 5.2.1	140
22. Versuche zu Kap. 5.2.2	142
23. Versuche zu Kap. 5.2.3	148
24. Versuche zu Kap. 5.3.2	150
25. Versuche zu Kap. 5.3.4	152
26. Versuche zu Kap. 5.3.5	155
27. Versuche zu Kap. 5.3.6	157
28. Versuche zu Kap. 5.4.2	158
29. Versuche zu Kap. 5.4.5	164
VII. Anhang	166
VIII. Literaturverzeichnis.....	178

"There is always a way to do it better. Find it !"

Thomas A. Edison (1847-1931)

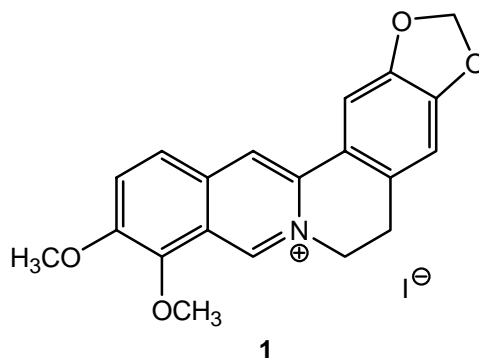
I. Einleitung

Die Natur stellt auch in der heutigen Zeit eine unerschöpfliche Quelle der Inspiration für die Entwicklung neuer Leitstrukturen mit pharmakologischer Wirkung dar. Eine systematische Untersuchung dieser Quelle startete 1991 die Firma Merck, USA in einer Kooperation mit dem Institut INBio (Instituto Nacional de Biodiversidad) in Costa-Rica in Form eines Projekt zur Inventarisierung von ca. 10000 Pflanzen und Tieren aus dem Tropenwald Costa Ricas. In Costa Rica leben auf einer Fläche kaum größer als die der Schweiz mehr Tier- und Pflanzenarten als in ganz Europa und den USA zusammen. Zielsetzung war das Auffinden neuer Leitstrukturen für die pharmakologische Forschung.

Einen großen Anteil an den Naturstoffen haben die Alkaloide, darunter die Klasse der Isochinolin-Alkaloide mit über 2500 bekannten Vertretern.^[1] Zu den Isochinolin-Alkaloiden gehören unter anderem das krampflösend wirkende Papaverin oder die Opiumalkaloide Morphin und Codein. Eine weitere wichtige Unterklasse der Isochinolin-Alkaloide sind die Berberine.

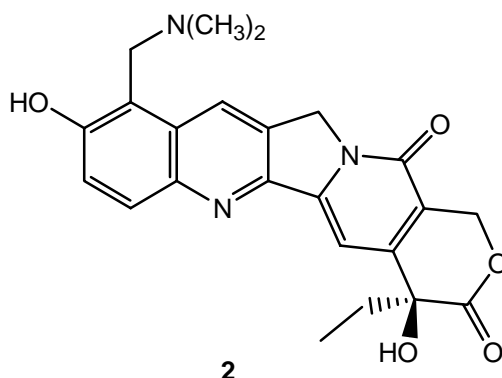
Berberin-Alkaloide

Das Alkaloid Berberin **1** kommt in einer Vielzahl von Pflanzen wie z.B. *Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis* oder *Berberis aristata* vor (Schema 1). Die Extrakte dieser Pflanzen werden schon seit ca. 3000 Jahren in der Ayurveda und der klassischen chinesischen Medizin angewendet.



Schema 1

Die mögliche Anwendung von Berberin und seinen zahlreichen Verwandten als Topoisomerase-Hemmer ^[2] hat in den letzten Jahren zu einer verstärkten Forschung auf dem Gebiet dieser Alkaloide geführt. Topoisomerase I und II spielen eine entscheidende Rolle bei der Replikation der DNA und werden seit Anfang der 80er Jahre als mögliche Angriffsziele onkologischer Therapien diskutiert. Einen deutlichen Aufschwung erlebten diese Forschungen, als 1996 der Topoisomerase-Hemmer Topotecan **2** (Hycamtin[®]) als Wirkstoff zur Behandlung metastasierender Ovarialkarzinome durch die FDA in den USA zugelassen wurde (Schema 2).

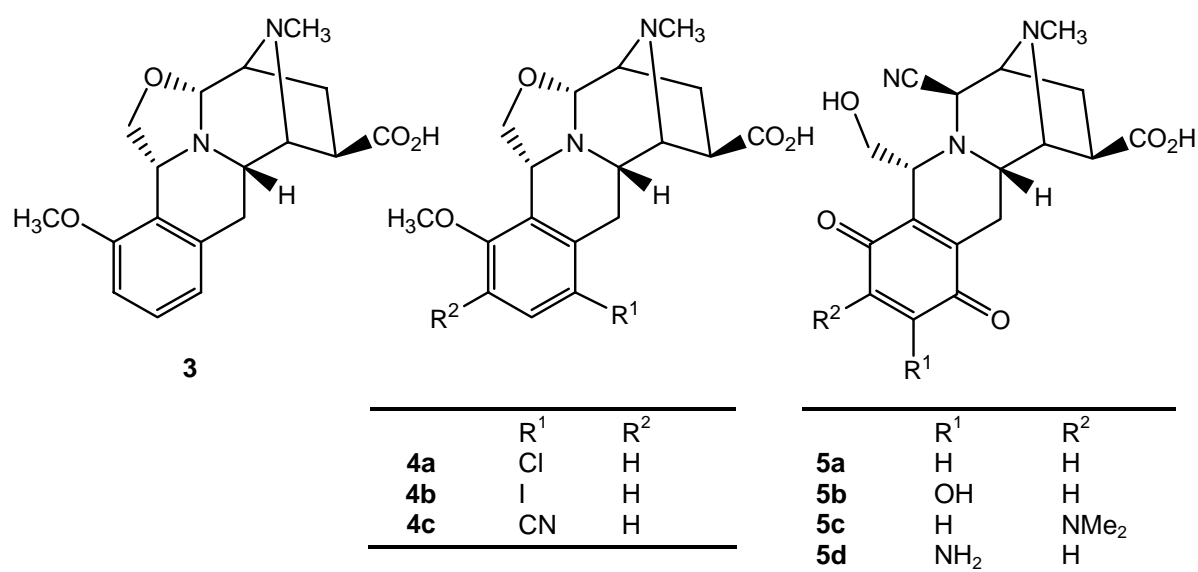


Schema 2

Da Topotecan die Blut-Hirn-Schranke überwindet, besteht das Potential für zukünftige therapeutische Behandlungen von Hirntumoren.

Die Quinocarcin-Familie

Ein weiteres Isochinolin-Alkaloid, das Antibiotikum (-)-Quinocarcin **3**, wurde 1983 erstmals aus Kulturen von *Streptomyces melanovinaceus* isoliert^[3] und zeigte ebenso wie Topotecan Antitumoraktivität gegen Hirntumorzellen (Schema 3).



Schema 3

Neben den racemischen Totalsynthesen von *Danishefsky*^[4], *Williams*^[5] und *Fukuyama*^[6] sowie den asymmetrischen Synthesen von *Garner*^[7] und *Terashima*^[8] sind bereits einige Synthesen von Quinocarcin-Derivaten^[9] (Schema 3) durchgeführt worden.

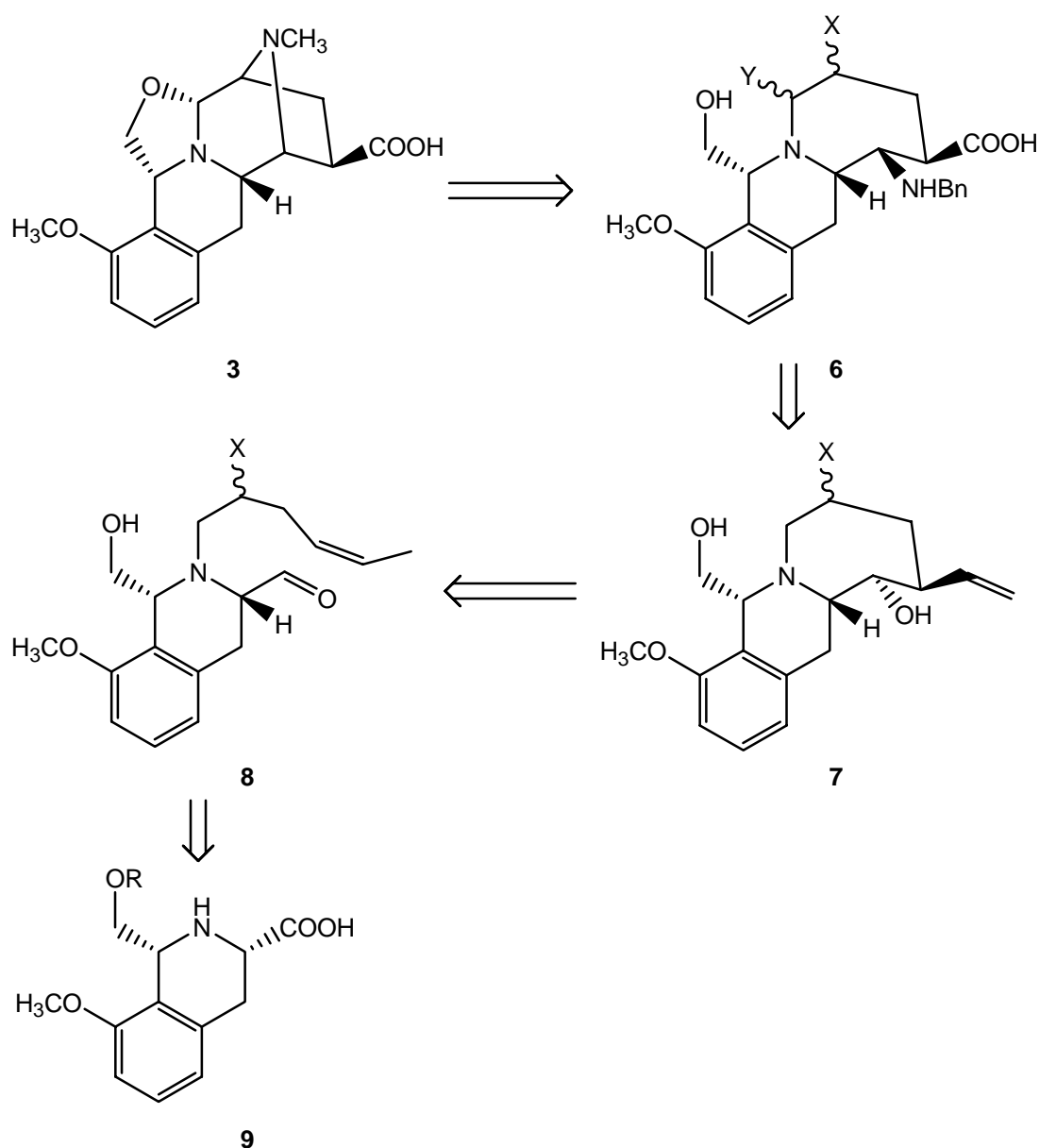
Die Suche nach optimierten Strukturen ausgehend von Leitstrukturen mit bekannter Aktivität stellt hohe Anforderungen an den synthetischen Chemiker. Verbesserte Reaktionen mit optimierter Ausbeute und die Möglichkeit zu breiter Diversifikation sind jeden Tag neue Herausforderungen, denen es sich zu stellen gilt.

"Ernst zu nehmende Forschung erkennt man daran, dass plötzlich zwei Probleme existieren, wo es vorher nur eines gegeben hat."

Thorstein Bunde Veblen (1857-1929).

II. Problemstellung

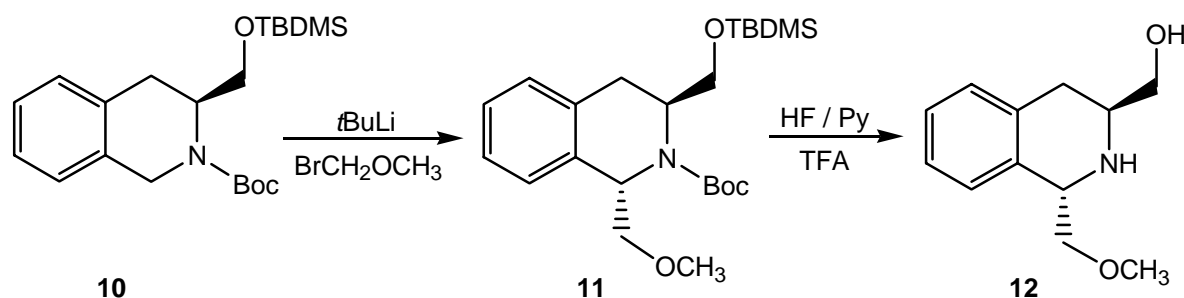
Die Ausarbeitung von Strategien für die Synthese von komplexen Naturstoffen stellt noch immer eine der größten Herausforderungen für den organischen Synthetiker dar. Aufbauend auf dem in Schema 4 dargestellten retrosynthetischen Konzept zur Darstellung von (-)-Quinocarcin sollten die Untersuchungen von *Monsees*^[10] weitergeführt werden. Wichtige Stationen der Synthese sind der Aufbau der Stickstoffbrücke im Siebenring von **3**, die durch eine intramolekulare nukleophile Substitution aus der Verbindung **6** möglich sein sollte. Die Carboxylgruppe der Verbindung **6** kann durch oxidativen Abbau der Doppelbindung in **7** dargestellt werden. Die Aminfunktion in **6** lässt sich durch nukleophile Substitution als Azid einführen. Der Schlüsselschritt des Synthesekonzeptes ist die Carbonyl-En-Cyclisierung des Aldehydes **8** zu dem Ringsystem **7**. Bei dieser Reaktion werden zwei neue Stereozentren aufgebaut, deren Konfiguration es durch Wahl der Reaktionsparameter zu beeinflussen gilt.



Schema 4

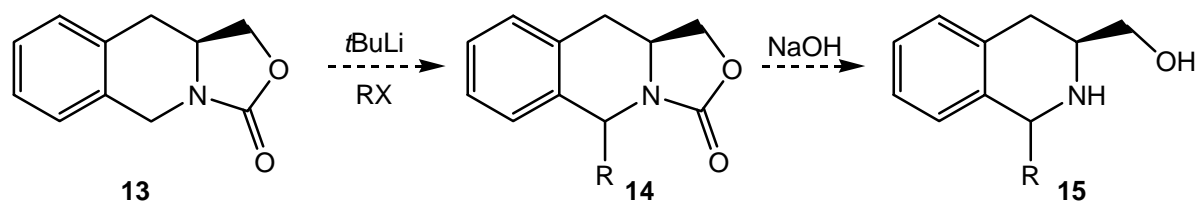
Der Aldehyd **8** kann schließlich auf das 1,3-difunktionalisierte Tetrahydroisochinolin-Grundgerüst **9** zurückgeführt werden.

Der Aufbau des wichtigen 1,3-difunktionalisierten Tetrahydroisochinolin-Grundgerüsts gelang *Monsees* durch eine Deprotonierungs/Alkylierungs-Sequenz ausgehend von der Verbindung **10**. Die Ausbeuten für die entschützte Verbindung **12** waren in Anbetracht der nachfolgenden Syntheseschritte allerdings noch zu verbessern.



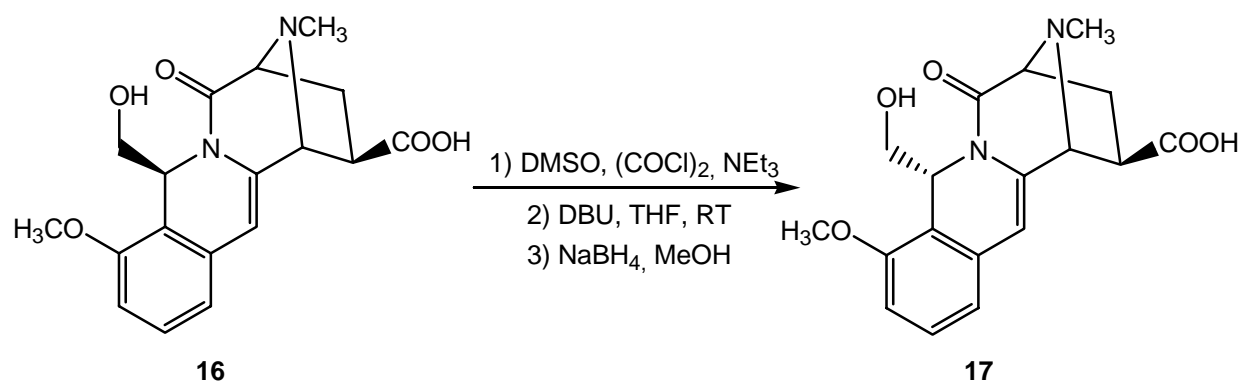
Schema 5

Eine Alkylierung des als Oxazolidinon geschützten Tetrahydroisochinolins **13** stellt daher eine interessante Alternative dar (Schema 6). Die Bedingungen für die Spaltung des Oxazolidinons lassen höhere Ausbeuten erwarten.



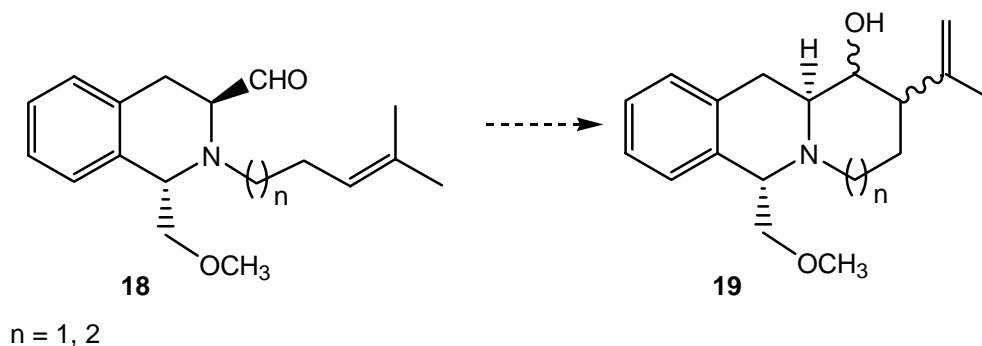
Schema 6

Weiterhin sollte die Stereoselektivität der Alkylierung untersucht werden. Bisherige Ergebnisse zeigen, dass der Substituent an 3-Position eine *trans*-Anordnung des neu eingeführten Substituenten an C-1 bewirkt. Allerdings wird für (-)-Quinocarcin an C-1 die umgekehrte Konfiguration benötigt. Sollte sich die Stereochemie bei der Alkylierung nicht wie gewünscht realisieren lassen, besteht jedoch auch an späterer Stelle der Synthese die Möglichkeit zur Isomerisierung an C-1, wie schon *Williams* bei der Synthese von (-)-Quinocarcin zeigen konnte (Schema 7).^[11]



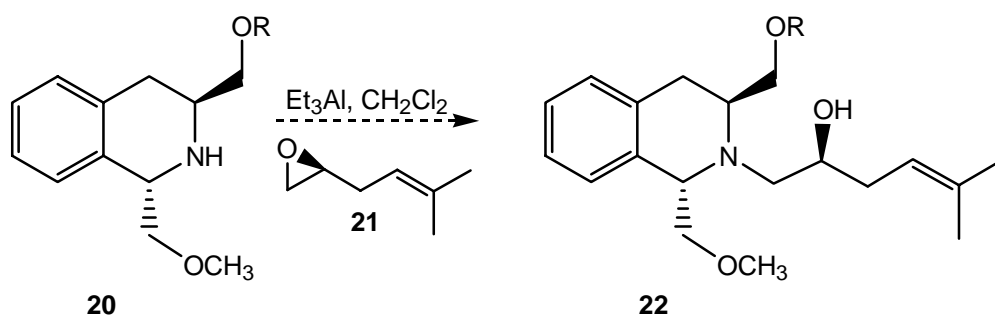
Schema 7

Untersuchungen der Carbonyl-En-Cyclisierung an Modellverbindungen unter Aufbau eines Sechsrings ($n=1$) zeigten vielversprechende Ergebnisse (Schema 8).^[10] Allerdings war die Isolierung des cyclisierten Siebenrings ($n=2$) bisher nicht möglich.



Schema 8

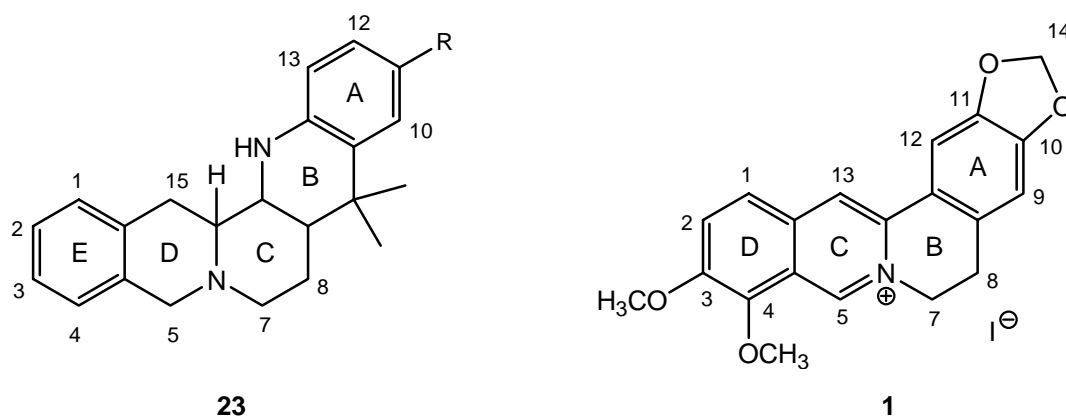
Für den Aufbau der Stickstoffbrücke in **3** werden im Siebenring von **6** zwei sich gegenüberstehende funktionelle Gruppen benötigt (Schema 4).



Schema 9

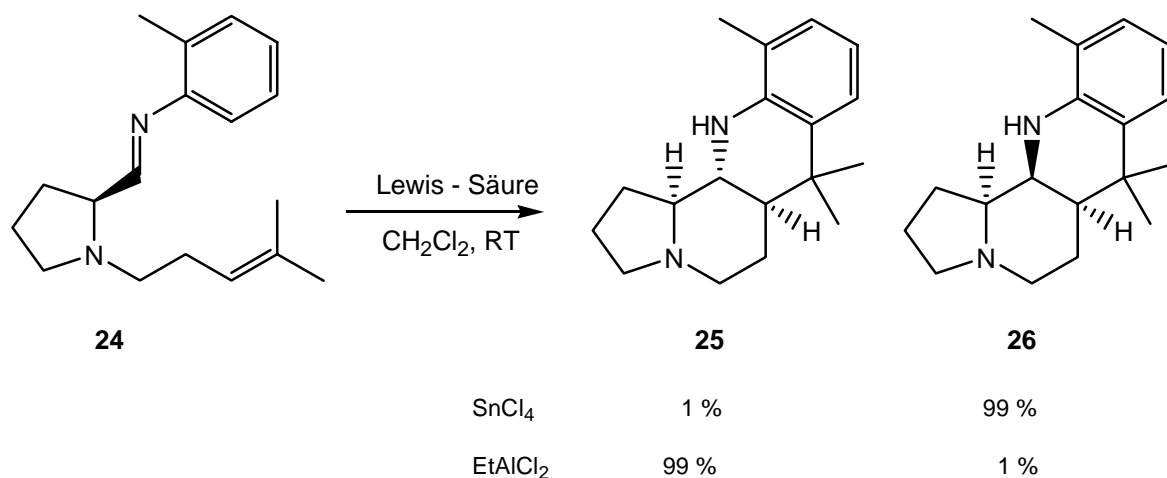
Die Aminogruppe in **6** geht aus der Carbonylfunktion von **7** hervor, die zweite funktionelle Gruppe sollte durch Umsetzung des Epoxides **21** mit **20** zu dem Cyclisierungsvorläufer **22** nach einer Methode von *Overman*^[12] eingeführt werden (Schema 9).

Des Weiteren sollten im Rahmen dieser Arbeit unterschiedliche Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]-chinolizidine **23** synthetisiert und ihre Eigenschaften als Berberinanaloga untersucht werden (Schema 10). In das Molekülgerüst der Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine ist im Vergleich zu dem Berberin-Grundkörper ein Piperidinring eingeschoben, der hinsichtlich der biologischen Aktivität interessante Effekte erwarten läßt.



Schema 10

Für die Synthese von **23** sind Vorarbeiten von *Linkert* ^[13] bekannt, die den Aufbau von Ringsystemen unterschiedlicher Konfiguration ermöglichen sollten. Wie *Linkert* an der Cyclisierung des Prolinimins **24** zeigen konnte, liefert Zinntetrachlorid ausschließlich das *all-trans* Cyclisierungsprodukt **26**, während Ethylaluminiumdichlorid das *all-cis* Cyclisierungsprodukt **25** ergibt (Schema 11).



Schema 11

Neben der Synthese *all-cis* und *all-trans* konfiguierter Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine war auch die Dehydrierung des Ringes D in diesen Verbindungen geplant, um eine weitere Annäherung an Berberin zu erreichen (Schema 10).

Die Substanzklasse der Protoberberine zeigt ein äußerst breites Spektrum an biologischer Aktivität. Insbesondere die Eigenschaft von Protoberberinen als Topoisomerase I Hemmer hat großes Interesse an Substanzen dieses Typs hervorgerufen. Neuere Untersuchungen an Berberin-DNA-Komplexen mittels NMR-Experimenten haben aufschlußreiche Hinweise auf den

Wirkungsmechanismus der Protoberberine liefern können.^[14] Ausgewählte Benzo[*g*]cholino[2,3-*a*]chinolizidine **23** sollten daher in ähnlichen Experimenten untersucht werden.

"Der Blick des Forschers fand nicht selten mehr, als er zu finden wünschte."

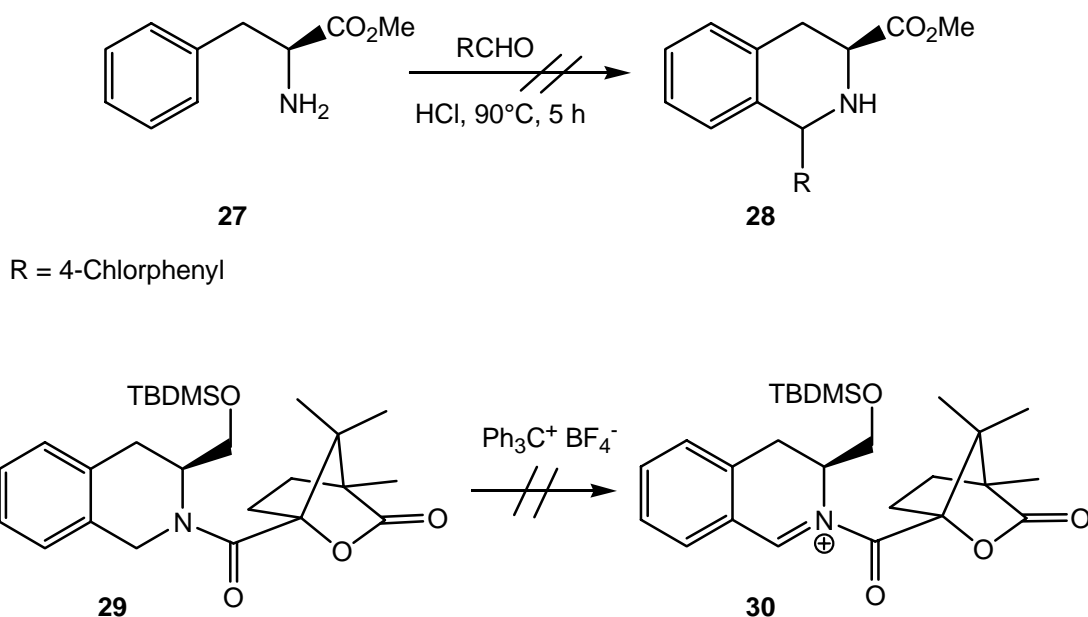
Gotthold Ephraim Lessing (1729-81).

III. Hauptteil

1. Synthese 1,3-difunktionalisierter Tetrahydroisochinoline

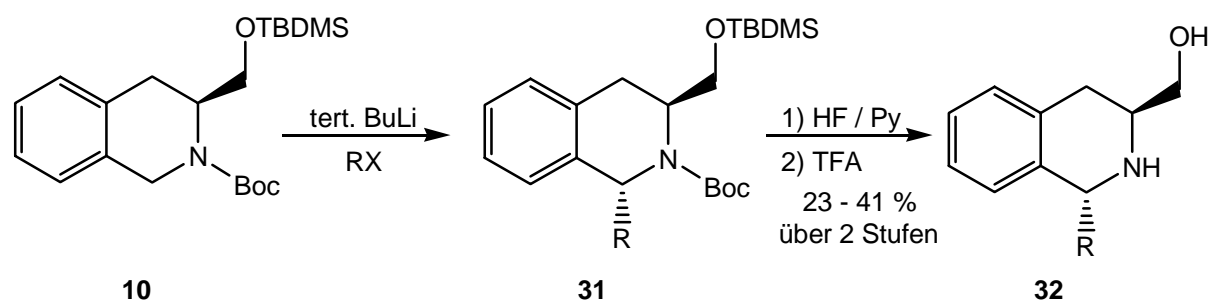
1.1 Vorbemerkungen

Bei der Verwendung von *L*-Phenylalanin als Ausgangsverbindung aus dem *chiral pool* kommen mehrere Synthesewege für die Darstellung enantiomerenreiner 1,3-difunktionalisierter Tetrahydroisochinoline in Frage. Allerdings zeigten Versuche zur asymmetrischen *Pictet-Spengler*-Reaktion oder die Synthese des *N*-Acyldihydroisochinolinium-Ions **30** nicht den gewünschten Erfolg (Schema 12).^[10]



Schema 12

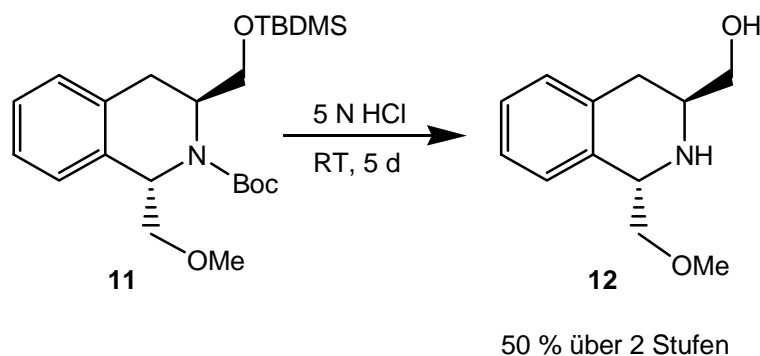
Die größte Flexibilität wurde bisher über eine Deprotonierung zum Carbanion und anschließende Addition eines Elektrophils erreicht. In Anlehnung an die Arbeiten von *Beak*,^[15] *Meyers*^[16] und *Gawley*^[17] konnte *Monsees*^[18] über ein dipol-stabilisiertes Carbanion das Tetrahydroisochinolin **10** stereoselektiv in 1-Position alkylieren (Schema 13). Die Alkylierung gelang mit einem Diastereomerenüberschuß $> 95\%$.



$\text{R} = \text{Me, Et, Pr, } i\text{-Pr, CH}_2\text{OMe}$

Schema 13

Allerdings ist eine Gesamtausbeute von 23 % für **32** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{OMe}$) bei einer maximal möglichen Ansatzgröße von 10.0 mmol für die Alkylierungssequenz in diesem frühen Stadium der Synthese sehr unbefriedigend. Insbesondere die Abspaltung der Schutzgruppen führte zu erheblichen Ausbeuteverlusten. Zwar konnte das Entfernen der Schutzgruppen im Rahmen dieser Arbeit modifiziert werden, doch auch durch Umsetzung des geschützten Tetrahydroisochinolins **11** mit 5 N Salzsäure war nur eine Ausbeutesteigerung auf 50 % nach Abspalten der Schutzgruppen möglich (Schema 14).

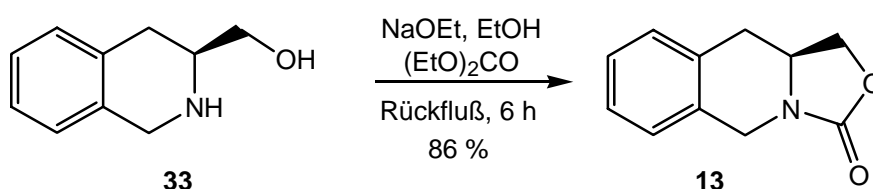


Schema 14

Im Hinblick auf eine Verbesserung der Funktionalisierung an C-1 sollte eine neue Schutzgruppenstrategie und Alkylierungsmethode untersucht werden.

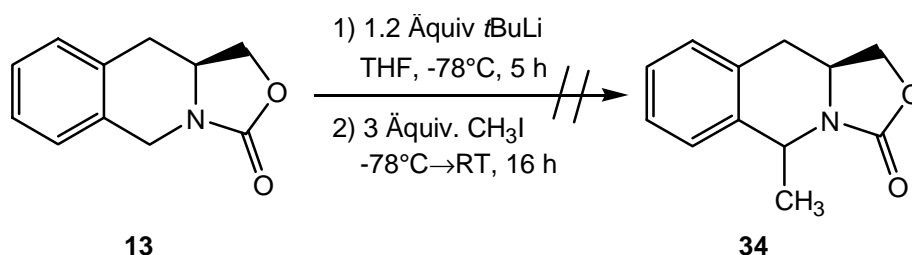
1.2 Versuche zur Alkylierung von 1,5,10,10a-Tetrahydrooxazolo[3,4-b]isochinolin-3-on (13)

Ein Großteil der literaturbekannten Methoden zur Alkylierung von Tetrahydroisochinolin in α -Stellung zum Stickstoffatom benötigen ein stickstoffgebundenes Auxiliär, welches das entstehende Carbanion durch Dipol-Wechselwirkungen stabilisiert. Als Auxiliäre fanden bisher Carbamate oder Formamidine in vielseitiger Form Anwendung.^{[15],[16],[17]} Eine interessante Alternative stellt die Umsetzung des 3-Hydroxymethyltetrahydroisochinolins **33** zum Oxazolidinon **13** dar (Schema 15).^[19] Bei dieser Reaktion werden in einem Schritt sowohl die Hydroxy- und Amino-Funktion für den Deprotonierungsschritt geschützt, als auch eine Carbamatfunktion zur Stabilisierung des späteren Carbanions eingeführt. Die Umsetzung von **33** zu dem Oxazolidinon **13** gelang durch 6 h Erhitzen unter Rückfluß mit Natriumethanolat und Diethylcarbonat in Ethanol mit einer Ausbeute von 86 %.



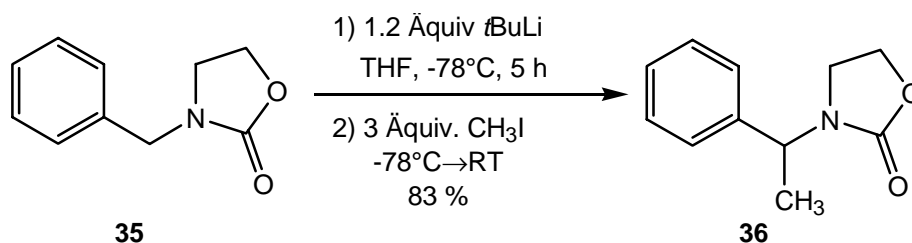
Schema 15

Analog der Alkylierung von **10** wurde das Oxazolidinon **13** nach Zugabe von 1.2 Äquiv. *tert*-Butyllithium 5 h bei -78°C deprotoniert (Schema 16). Nach Zugabe von 3 Äquiv. Methyljodid wurde innerhalb von 16 h auf Raumtemp erwärmt.



Schema 16

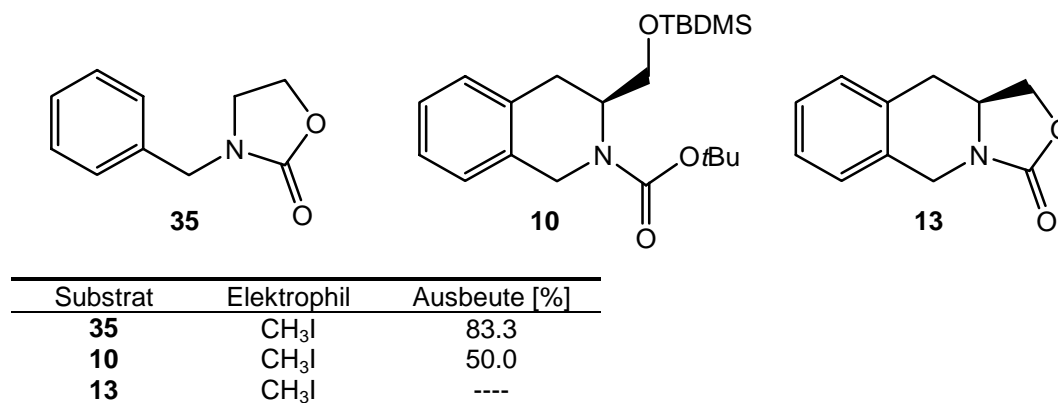
Nach der Aufarbeitung konnte das erwartete methylierte Produkt **34** nicht isoliert werden. So wurde nur die vollständige Zersetzung des Eduktes **13** beobachtet. Anschließende Untersuchungen unter Variation der Base, Deprotonierungszeit, Alkylierungsreagenz, Alkylierungszeit und -temperatur sowie dem Zusatz von TMEDA und Spartein erbrachten keinerlei Erfolg. Wurde die Reaktion bei -78°C durch Zugabe von Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet, konnten zumindest bis zu 70 % des Eduktes **13** zurückgewonnen werden. Eine mögliche Ursache für die schlechte Reaktivität des Oxazolidinons liegt in der restriktiven Konformation des Moleküls. So ergibt sich eine optimale Stabilisierung des lithiierten Carbanions bei einer orthogonalen Ausrichtung zu der π -Bindung des Amides.^[20] Da sowohl die Carbonylbindung des Amides als auch das zu deprotonierende α -C-Atom in einem Ringsystem fixiert sind, ist unter Umständen nur eine unzureichende Stabilisierung des Carbanions möglich. So ist bei der Alkylierung von **10** eine freie Rotation der stabilisierenden Boc-Gruppe möglich. Um die Einflüsse der Konformation weiter zu untersuchen, wurde das flexiblere Oxazolidinon **35** ausgehend von *N*-Benzylaminoethanol mit Diethylcarbonat synthetisiert.^[19] Die Deprotonierung von **35** mit *tert*-Butyllithium und anschließende Alkylierung mit Methyljodid lieferte das methylierte Oxazolidinon **36** in einer Ausbeute von 83 % (Schema 17).



Schema 17

Ein Vergleich der Tetrahydroisochinoline **10**, **13** und **35** zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen den Ausbeuten der Alkylierung und der Flexibilität des Molekülgerüsts

(Schema 18). Während bei den Verbindungen **10** und **35** eine Ausrichtung von lithiierten Carbanion und π -System der Carbonylbindung durch Rotation möglich ist, ist die Konformation des Oxazolidinons **13** fixiert.

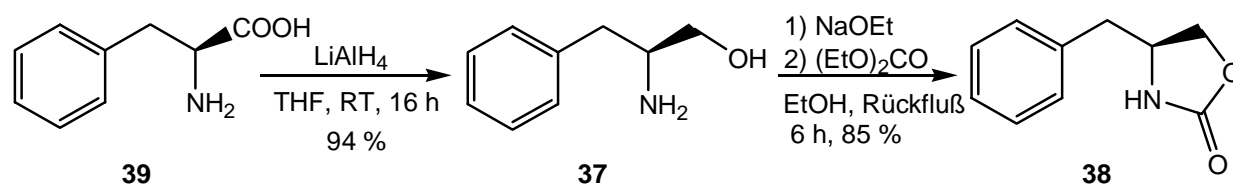


Schema 18

Aufgrund dieser Erkenntnisse, mußte ein neuer Zugang zu den 1,3-difunktionalisierten Tetrahydroisochinolinen gesucht werden.

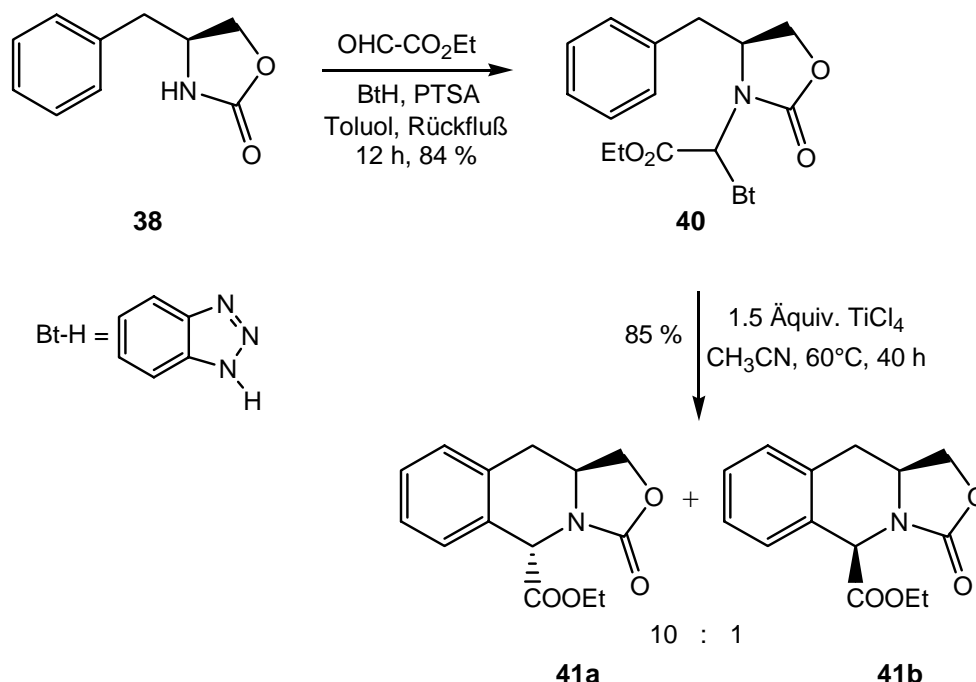
1.3 Synthese 1,3-difunktionalisierter Tetrahydroisochinoline über die *Benzotriazol*-Route

Die Syntheseroute nach *Katritzky* ^[21] unter Verwendung von Benzotriazol stellt einen alternativen Zugang zu den benötigten 1-substituierten Tetrahydroisochinolininen dar. Zwar liefert auch dieser Syntheseweg die unerwünschte Konfiguration an C-1, allerdings sollte eine Isomerisierung auf der Stufe eines der Zwischenprodukte möglich sein. *L*-Phenylalanin **39** wurde mit 2.2 Äquiv. Lithiumaluminiumhydrid in abs. Tetrahydrofuran mit einer Ausbeute von 94 % zu *L*-Phenylalaninol **37** reduziert (Schema 19). Die Hydroxyfunktion von *L*-Phenylalaninol **37** wurde durch Umsetzung mit Natriummethanolat und Diethylcarbonat in Ethanol zum Oxazolidinon **38** mit 85 %iger Ausbeute geschützt.



Schema 19

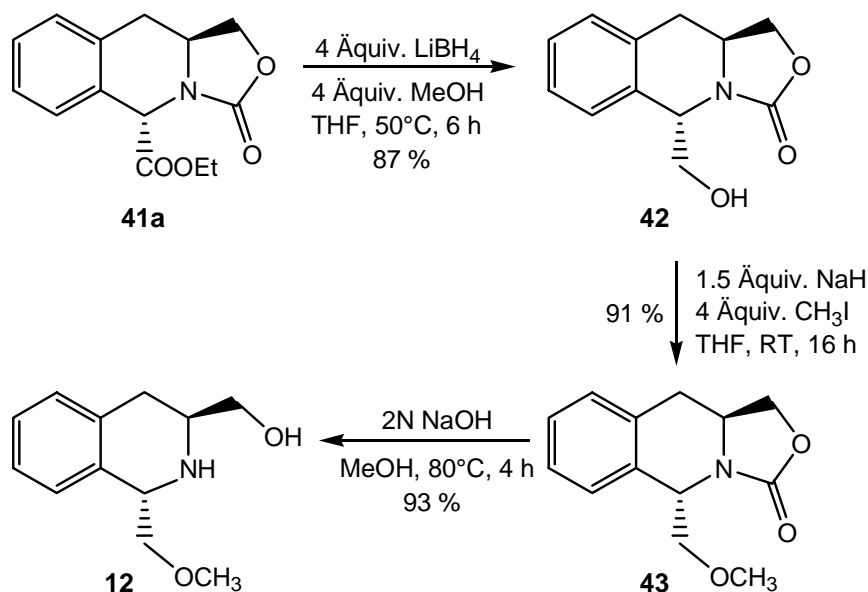
Der spätere Substituent an der C-1 Position des Tetrahydroisochinolins wurde durch eine *Mannich*-Reaktion des Oxazolidinon **38** mit Glyoxylsäureethylester, Benzotriazol und *p*-Toluolsulfonsäure eingeführt (Schema 20). Nach 10 h Erhitzen am Wasserabscheider wurde das *Mannich*-Addukt **40** mit 84 %iger Ausbeute als hochviskoses Öl isoliert. Durch Erhitzen des *Mannich*-Adduktes **40** mit Titantetrachlorid in Acetonitril auf 60°C wurde Benzotriazol abgespalten und das entstehende Iminiumsalz cyclisierte zu dem substituierten Tetrahydroisochinolin **41**. Abweichend von den Ergebnissen *Katritzky*s wurde jedoch ein Gemisch der diastereomeren Cyclisierungsprodukte **41a** und **41b** im Verhältnis 10:1 mit einer Gesamtausbeute von 85 % isoliert. Trotz einer Überprüfung aller Reaktionspartner und einer genauen Einhaltung der Reaktionsbedingungen konnte die Bildung von **41b** nicht unterdrückt werden.



Schema 20

Die Ursache für die verringerte Diastereoselektivität ist unbekannt. Die Diastereomere **41a,b** konnten über eine Chromatographie an Kieselgel vollständig getrennt werden. Die Reduktion der Ethylesterfunktion in **41a** erforderte ein mildes Reduktionsmittel. So wurde der Oxazolidinonring durch Lithiumaluminiumhydrid teilweise reduziert bzw. gespalten. Die Reduktion von **41a** gelang durch Lithiumborhydrid, dessen Aktivität durch Zugabe einer äquimolaren Menge an Methanol modifiziert wurde (Schema 21).^[22] Unter diesen Reaktionsbedingungen blieb der Oxazolidinonring stabil und der Alkohol **42** konnte mit einer Ausbeute von 87 % als farbloser Feststoff hergestellt werden. Anschließend wurde die Hydroxyfunktion von **42** mit Natriumhydrid deprotoniert. Durch Umsetzung des Alkoholates

mit Methyljodid konnte der Methylether **43** in 91 %iger Ausbeute als farbloser Feststoff hergestellt werden. Die anfangs befürchtete Umlagerung der Oxazolidinongruppe an die neue Hydroxyfunktion unter den basischen Bedingungen der Reduktion und der nachfolgenden Methylierung konnte nicht beobachtet werden.^[23] Nach der Funktionalisierung der 1-Position des Tetrahydroisochinolins wurde der Oxazolidinon-Ring von **43** durch 4 h Erhitzen mit 2 M Natronlauge in Methanol in 93 %iger Ausbeute abgespalten.



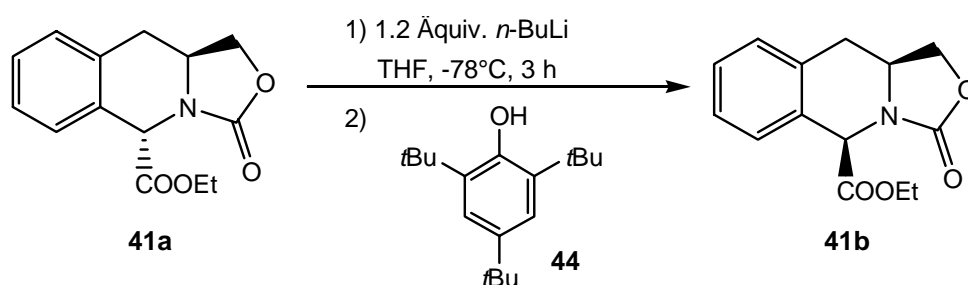
Schema 21

Durch Umkristallisation war das 1-Methoxymethylsubstituierte Tetrahydroisochinolin **12** in hochreiner Form als hellgelber Feststoff zugänglich. Diese modifizierte Reaktionssequenz ermöglichte gegenüber der vorherigen Synthese^[10] die Darstellung von **12** im Multigramm Maßstab.

1.4 Versuche zur Isomerisierung von 3-Oxo-1,5,10,10a-tetrahydrooxazolo[3,4-b]isochinolin-5-carbonsäureethylester (**41a**)

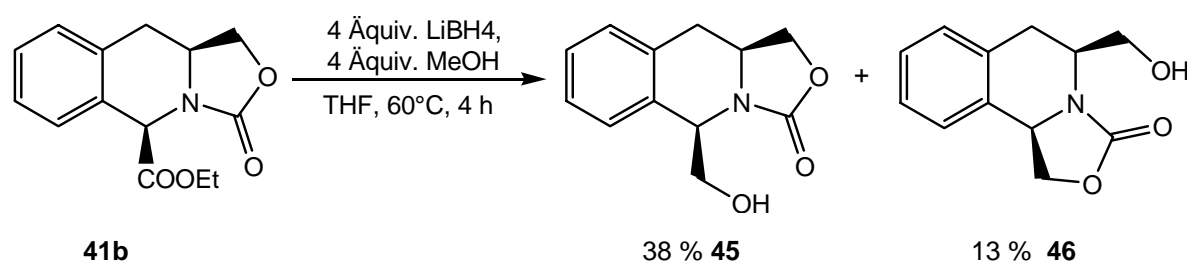
Die Cyclisierung des *Mannich*-Addukts **40** zu dem substituierten Tetrahydroisochinolin **41a** lieferte hinsichtlich des (-)-Quinocarcingerüsts die unerwünschte Konfiguration an C-1. Allerdings sollte eine Isomerisierung an C-1 auf der Stufe des Ethylesters **41a** möglich sein. Hierzu sollte **41a** durch Deprotonierung mit *n*-Butyllithium an C-1 in das Enolat überführt werden und anschließend durch Zugabe von Tri-*tert*-butylphenol **44** als raumausfüllende

Protonenquelle der Ethylester **41b** gebildet werden. Der Ester **41a** wurde bei -78°C mit 1.2 Äquiv. *n*-Butyllithium versetzt und 3 h deprotoniert (Schema 22). Nach dem Quenchen mit 2 Äquiv. Tri-*tert*-butylphenol wurde nach Aufarbeitung der Reaktion ein Gemisch der diastereomeren Ethylester **41a** und **41b** im Verhältnis 2:1 mit einer Gesamtausbeute von 86 % erhalten. Die Ausbeuten an dem gewünschten Diastereomer **41b** konnten durch Variation der Versuchsbedingungen nicht nennenswert gesteigert werden. Versuche mit dem isomerisierten Ethylester **41b** zeigten zudem ein Problem, das bereits bei der Synthese des Alkohols **42** erwartet worden war.



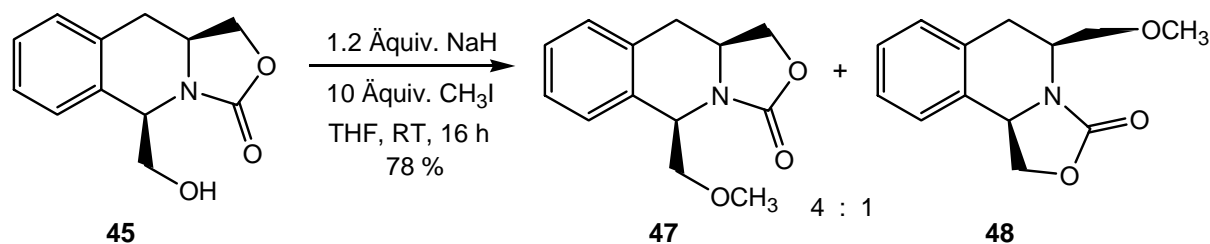
Schema 22

Sind beide Substituenten in 1- und 3-Position *cis* angeordnet, kommt es bei der Deprotonierung des Hydroxymethyl-Substituenten in 3-Position unter basischen Bedingungen zu einer Umlagerung des Oxazolidinonringes.^[23] So wurde nach 4 h bei der Reduktion von **41b** mit Lithiumborhydrid/Methanol in Tetrahydrofuran neben 38 % des Alkohols **45** auch 13 % des umgelagerten Alkohols **46** erhalten (Schema 23).



Schema 23

Nach der Trennung der Alkohole **45** und **46** mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Pentan/Essigester (1:1) als Laufmittel wurde die Hydroxyfunktion des Alkohols **45** durch Umsetzung mit 1.2 Äquiv. Natriumhydrid und 10 Äquiv. Methyljodid methyliert (Schema 24).



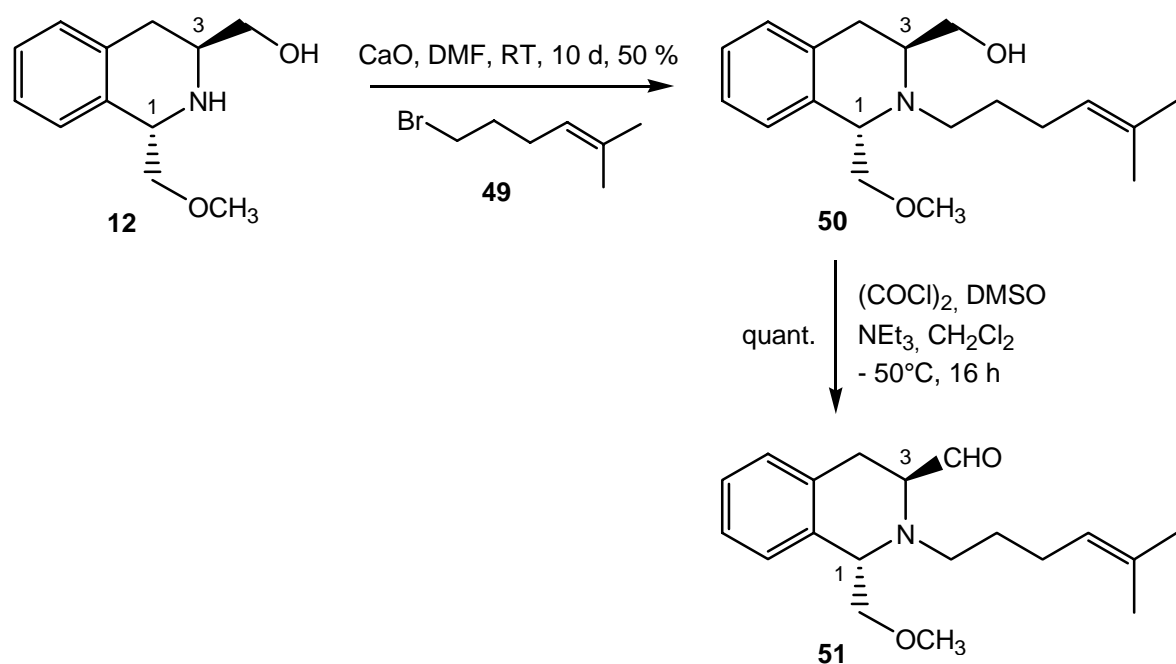
Schema 24

Obwohl das Methyljodid in hoher Konzentration vorgelegt wurde, um ein möglichst schnelles Abreagieren des Alkoholates zu gewährleisten, wurde auch bei dieser Reaktion ein Gemisch der umgelagerten Methylether **47** und **48** im Verhältnis 4:1 mit einer Gesamtausbeute von 78 % erhalten. Eine chromatographische Trennung der Methylether gelang nicht. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine Isomerisierung an der C-1 Position auf einen späteren Zeitpunkt der Synthese verschoben (Schema 7).

2. Carbonyl-En-Reaktion von 1-Methoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin -3-carbaldehyd

2.1 Synthese des Cyclisierungsvorläufers (**51**)

Der Aldehyd **51** wurde nach *Monsees* ^[24] ausgehend von dem 1,3-difunktionalisierten Tetrahydroisochinolin **12** durch basenkatalysierte *N*-Alkylierung mit dem olefinischen Bromid **49** und nachfolgender *Swern*-Oxidation ^[25] hergestellt (Schema 25). Nach zehntägigem Rühren des Tetrahydroisochinolins **12** mit dem Bromid **49** und Calciumoxid in abs. Dimethylformamid bei Raumtemp. wurde das *N*-alkylierte Tetrahydroisochinolin **50** in 50 %iger Ausbeute als gelbes Öl erhalten. Durch die modifizierte Synthese von **12** (siehe Kap. 1.3) konnte das Edukt in sehr reiner Form isoliert und die Ausbeute der *N*-Alkylierung von 30 % auf 50 % gegenüber der ursprünglichen Methode gesteigert werden.

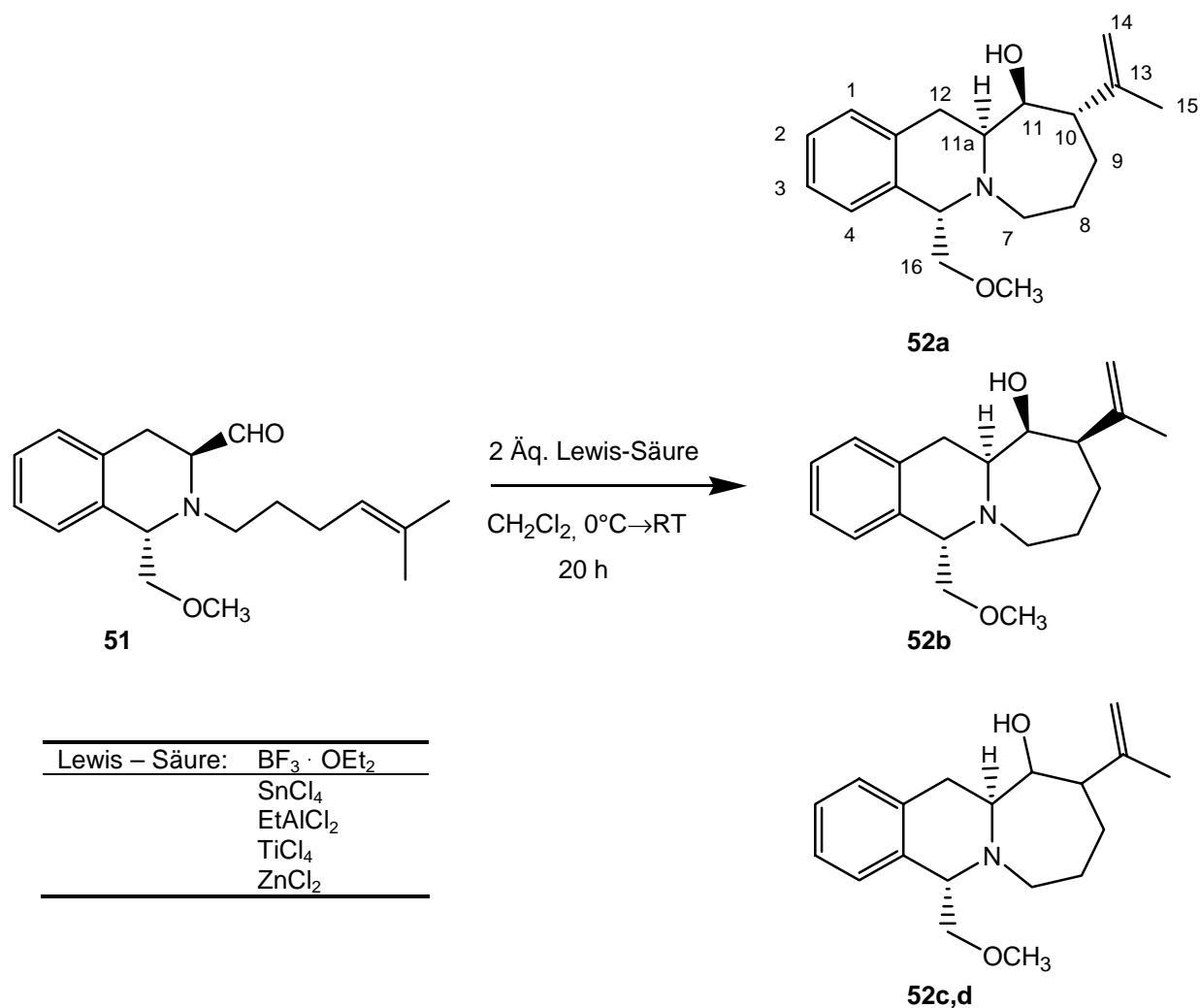


Schema 25

Der Alkohol **50** wurde nach *Swern* mit Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid bei -50°C innerhalb von 16 h quantitativ in den Aldehyd **51** übergeführt. Um eine Racemisierung des α -chiralen Aldehyds zu verhindern, wurde dieser ohne weitere Aufarbeitung sofort cyclisiert.

2.2 Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung von (51)

Der Siebenring-Heterocyclus **52** konnte durch Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung des Aldehydes **51** in Dichlormethan als Diastereomerengemisch hergestellt werden (Schema 26). Nach Zugabe von 2 Äquiv. Lewis-Säure bei 0°C wurde die Reaktionslösung 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Hydrolyse des Reaktionsansatzes wurde ein Gemisch der vier möglichen diastereomeren Cyclisierungsprodukte **52a** - **52d** erhalten.



Schema 26

Die Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse erfolgte durch Gaschromatographie (Tabelle 1). Bei den eingesetzten Lewis-Säuren fällt besonders Bortrifluorid-Etherat auf. Mit dieser Lewis-Säure entsteht die Verbindung **52b** mit hoher Diastereoselektivität. Zinn-tetrachlorid, Titantetrachlorid, Zinkchlorid und Ethylaluminiumdichlorid lieferten dagegen das Diastereomer **52a**, wobei die Diastereoselektivität ebenfalls sehr hoch war. Das beste Ergebnis bei der Bildung von **52a** konnte mit Zinntetrachlorid erzielt werden. Die beiden übrigen Diastereomere **52c,d** wurden nicht isoliert, jedoch waren in den GC-Massenspektren zwei weitere Verbindungen mit nahezu identischen Fragmentierungsmustern zu erkennen, die den Diastereomeren **52c** und **52d** zugeordnet wurden. Nach einer Aufreinigung des Gemisches durch Chromatographie an Kieselgel war eine Trennung der Diastereomeren **52a,b** durch präparative HPLC an einer Kieselgel-Aminophase mit Hexan/Isopropanol (17:1) als Laufmittel möglich.

Tabelle 1: Produktverteilung bei der Cyclisierung von (**51**) mit unterschiedlichen Lewis-Säuren ^[a]

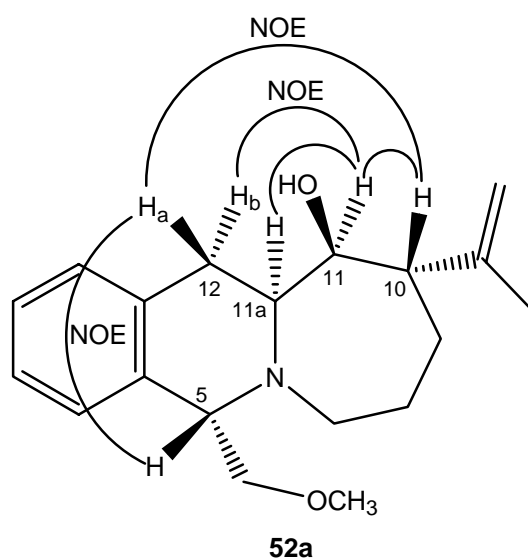
Produktverteilung ^[b] [%]					
Lewis-Säure	52a	52b	52c	52d	Ausbeute [%] ^[c]
SnCl ₄	92.0	5.1	2.9	< 0.1	90.0
BF ₃ · Et ₂ O	10.0	90.0	< 0.1	< 0.1	78.0
TiCl ₄	88.9	4.7	0.7	5.8	60.0
ZnCl ₂	89.4	9.8	< 0.1	0.8	89.0
EtAlCl ₂	88.0	8.3	< 0.1	3.7	90.0

^[a] Reaktionsbedingungen: 2 Äquiv. Lewis-Säure, Dichlormethan, 0°C→RT, 16 h, ^[b] Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse erfolgte mit GC-MS, ^[c] Rohprodukt.

2.3 Struktur- und Konfigurationsaufklärung des Cyclisierungsproduktes (**52a**)

Die Struktur von **52a** konnte durch ¹H- und ¹³C-NMR-Experimente aufgeklärt werden. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch C,H-Korrelationsexperimente. Die Verbindung **52a** zeigt im ¹³C-NMR-Spektrum bei 150.8 ppm ein Signal, das dem quartären Kohlenstoff C-13 zugeordnet werden kann. Das olefinische Kohlenstoff C-14 zeigt ein Signal bei 110.2 ppm. Die Signale von C-11 und C-16 fallen bei 75.7 ppm zusammen. Das Kohlenstoffatom C-11a zeigt ein Signal bei 60.2 ppm, das Signal von C-10 liegt bei 47.2 ppm. Das C-Atom C-15 der Methylgruppe ergibt ein Signal bei 22.2 ppm. Das Grundgerüst von **52** wird somit durch das ¹³C-NMR-Spektrum bestätigt. Im ¹H-NMR-Spektrum zeigen die Protonen 14-H_a und 14-H_b jeweils ein Multiplett bei 4.79 - 4.80 ppm bzw. 4.75 - 4.76 ppm. Das Proton 5-H wird durch die vicinale Kopplung ³J = 5.6 Hz zu den Methylenprotonen 16-H zu einem Triplet bei 4.02 ppm aufgespalten. Die Protonen 16-H_a und 16-H_b zeigen jeweils ein Dublett vom Dublett bei 3.61 ppm und 3.31 ppm mit einer geminalen Kopplung von ²J = 9.6 Hz. Bei 3.55 ppm beobachtet man ein Dublett mit ³J = 2.5 Hz, das dem Proton 11-H zugeordnet werden kann. Das Proton 11a-H zeigt ein Multiplett bei 3.27 - 3.29 ppm. Nicht vollständig aufgelöst ist das Signal des Protons 10-H, das als Dublett mit ³J = 11.4 Hz bei 2.35 ppm zu beobachten ist. Die Ringprotonen 7-H zeigen ein Multiplett bei 2.93 - 2.99 ppm, die Protonen 8-H ein Multiplett bei 1.50 - 1.69 ppm und die Protonen 9-H_a und 9-H_b je ein Multiplett bei 1.97 - 2.08 ppm sowie 1.41 - 1.49 ppm. Die Methylprotonen 15-H ergeben ein Singulett bei 1.63 ppm. Die Konfiguration von **52a** konnte durch NOE-Experimente aufgeklärt werden

(Schema 27). Die Konfiguration (5*S*,11*aS*) war durch das Edukt festgelegt. Das Proton 11-H zeigt NOE-Effekte mit dem Proton 11*a*-H, dem *axialen* Proton 12-*H_b* sowie 10-H. Die *axiale* Position von 12-*H_b* ergibt sich zwangsläufig aus dem beobachteten NOE-Effekt zwischen 12-*H_a* und 5-H. Der NOE-Effekt von 11-H mit 11*a*-H deutet auf eine *cis*-Anordnung der beiden Protonen 11-H und 11*a*-H hin. Das Proton 10-H wiederum zeigt zwar einen NOE-Effekt zu dem benachbarten Proton 11-H, nicht aber zu 11*a*-H. Zudem ist ein NOE-Effekt zu 12-*H_a*, nicht aber zu 12-*H_b* zu beobachten. Daraus ergibt sich eine *trans*-Anordnung von 10-H und 11-H. Die Konfiguration von **52a** ist somit 5*S*,10*S*,11*S*,11*aS*.

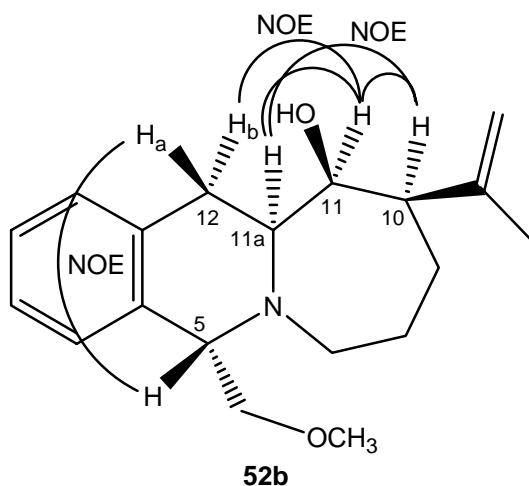


Schema 27

2.4 Struktur- und Konfigurationsaufklärung des Cyclisierungsproduktes (52b)

Die Struktur von **52b** konnte durch ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR- sowie C,H-Korrelations-experimente aufgeklärt werden. Das Grundgerüst des Cyclisierungsproduktes **52** konnte durch Auswertung des ^{13}C -NMR Spektrum bestätigt werden. Das Signal des Kohlenstoffatoms C-13 liegt bei 149.6 ppm. Das Atom C-14 zeigt ein Signal bei 110.5 ppm. Die Ringkohlenstoffatome C-10 und C-11 liegen bei 54.3 ppm bzw. 75.4 ppm. Das Brückenkopfatom C-11*a* ergibt ein Signal bei 58.7 ppm. Das Kohlenstoffatom C-15 der Methylgruppe liegt bei 22.4 ppm. Im ^1H -NMR-Spektrum zeigen die Protonen 14-H ein Multiplett bei 4.92 ppm. Das 5-H Proton spaltet zu einem Triplet bei 3.92 ppm mit einer vicinalen Kopplung $^3J = 6.4$ Hz zu den Methylenprotonen 16-H auf. Das Proton 16-*H_a* zeigt ein doppeltes Dublett bei 3.56 ppm mit einer geminalen Kopplung von $^2J = 14.8$ Hz zu dem Proton 16-*H_b* bei 3.46 ppm. Das Proton 11-H zeigt ein Singulett bei 3.67 ppm. Das Proton 12-*H_a* spaltet zu einen Dublett

vom Dublett bei 2.83 ppm auf. Es zeigt eine vicinale Kopplung $^3J = 9.7$ Hz zu 11a-H und eine geminale Kopplung $^2J = 14.8$ Hz zu 12-H_b. Das Signal des Protons 11a-H beobachtet man als Multiplett bei 2.62 - 2.70 ppm. Das Proton 12-H_b zeigt ein doppeltes Dublett bei 2.45 ppm mit einer vicinalen Kopplung $^3J = 5.5$ Hz zu 11a-H. Das Proton 10-H zeigt ein Singulett bei 1.84 ppm. Das Proton 7-H_a ergibt ein Multiplett bei 2.62 - 2.70 ppm, während das 7-H_b Proton zu einem dreifachen Dublett bei 2.34 ppm aufspaltet. Die Ringprotonen 8-H_a und 8-H_b zeigen je ein Multiplett bei 1.54 - 1.60 ppm und 1.13 - 1.21 ppm. Die Signale von 9-H_a und 9-H_b ergeben ebenfalls ein Multiplett bei 1.82 - 1.87 ppm sowie 1.40 - 1.46 ppm. Für die Aufklärung der Konfiguration ist eine Betrachtung der Kopplungsmuster der Protonen 10-H, 11-H und 11a-H hilfreich.



Schema 28

So deuten die Singulettts von 10-H und 11-H auf eine sehr kleine vicinale Kopplung und damit auf eine *cis*-Anordnung der Protonen hin. Die Konfiguration von **52b** konnte endgültig durch NOE-Experimente aufgeklärt werden (Schema 28). Die Konfiguration (5*S*,11*aS*) war durch das Edukt festgelegt. Das Proton 11-H zeigt NOE-Effekte zu 10-H, 11a-H und 12-H_b. Zudem ist ein kleiner NOE-Effekt zu 12-H_a zu beobachten. Die Zuordnung von 12-H_a wird durch einen NOE-Effekt mit 5-H bestätigt. Für das Proton 11a-H beobachtet man einen NOE-Effekt zu 10-H, 11-H und zu 12-H_b. Das Proton 10-H zeigt einen NOE-Effekt zu 11-H und 11a-H. Daraus ergibt sich eine *all-cis* Anordnung von 10-H, 11-H und 11a-H. Die Konfiguration von **52b** ist somit 5*S*,10*R*,11*S*,11*aS*.

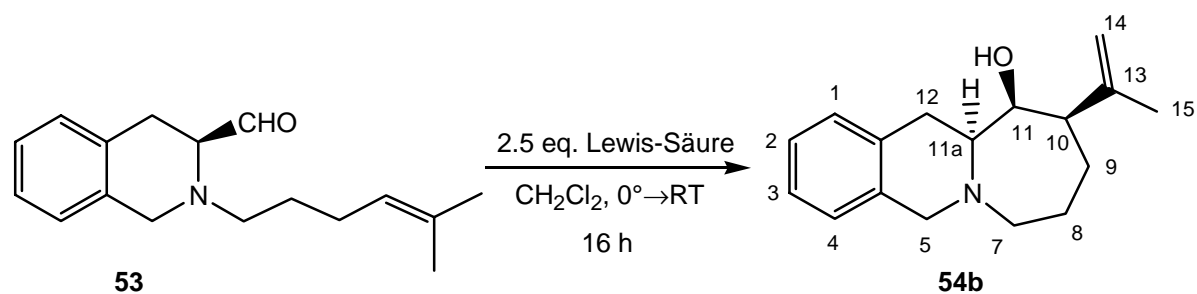
Tabelle 2: Gegenüberstellung ausgewählter ^1H -NMR-Daten von (**52a**) und (**52b**) ^[a]

	52a			52b		
Proton	δ [ppm]	Aufspaltung, J [Hz]	NOE	δ [ppm]	Aufspaltung, J [Hz]	NOE
5-H	4.02	t, 5.6	12-H _a 16-H _a 16-H _b 7-H	3.92	t, 6.4	12-H _a 16-H _a 16-H _b
10-H	2.35	d, 11.4	9-H _b 8-H _a 8-H _b 11-H 12-H _a	1.84	s	8-H _b 11-H 11a-H
11-H	3.55	d, 2.5	10-H 11a-H 12-H _a 12-H _b 15-H	3.67	s	10-H 11a-H 12-H _a 12-H _b 15-H
11a-H	3.29	ddd, 9.5, 4.5, 3.6	7-H _a 9-H _a 11-H 12-H _b	2.62 – 2.70	m	10-H 11-H 12-H _b
12-H _a	2.73	dd, 9.5, 15.9	10-H 11-H 12-H _b	2.83	dd, 9.7, 14.8	5-H 11-H
12-H _b	2.53	dd, 4.5, 15.9	11-H 11a-H 12-H _a	2.45	dd, 5.5, 14.8	11-H 11a-H

^[a] 400 MHz, C₆D₆.

2.5 Überlegungen zum Mechanismus der Cyclisierung

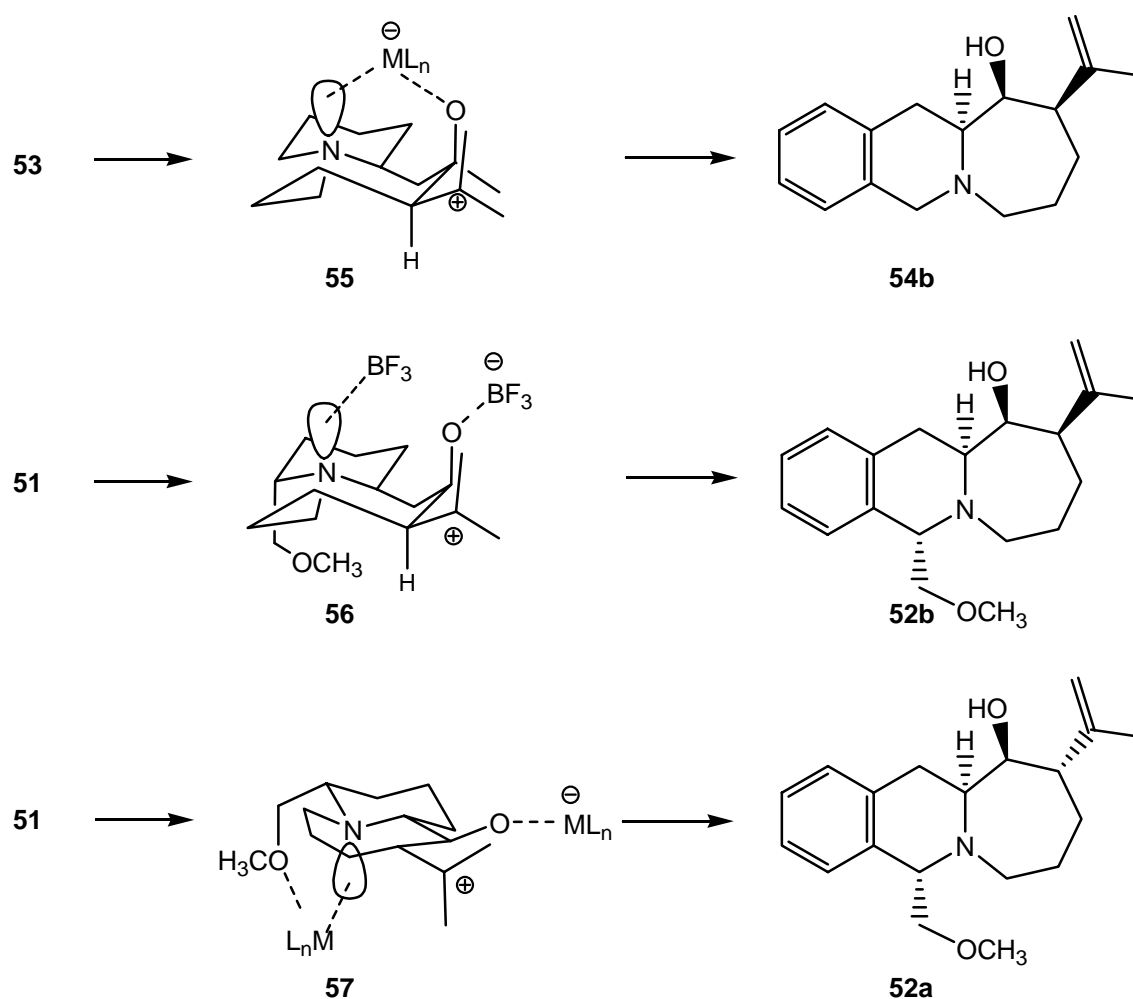
Die Ergebnisse der Cyclisierung des 5-substituierten Tetrahydroisochinolincarbaldehyds **51** waren im Vergleich zu vorherigen Untersuchungen von *Monsees* ^[24] an Tetrahydroisochinolinen, die an C-5 unsubstituiert waren, überraschend. So wurde bei der Cyclisierung des unsubstituierten Tetrahydroisochinolincarbaldehyds **53** mit allen verwendeten Lewis-Säuren einheitlich die Bildung des Diastereomers **54b** als Hauptprodukt beobachtet (Schema 29). Dagegen wurde bei der Cyclisierung von **51** erstmals eine völlige Umkehr der Diastereoselektivität in Abhängigkeit von der verwendeten Lewis-Säure beobachtet (Schema 26).



Diastereomerenverhältnisse [%]		
Lewis-Säure	54b	54a,c,d
BF ₃ · OEt ₂	96.2	3.8
SnCl ₄	80.0	20.0
EtAlCl ₂	60.0	40.0
FeCl ₃	94.2	5.8
Et ₂ AlCl	85.0	15.0
MeAlCl ₂	91.9	8.1

Schema 29

Im Gegensatz zur Cyclisierung des unsubstituierten Tetrahydroisochinolinaldehyds **53** lieferten die Lewis-Säuren Zinntetrachlorid, Zinkchlorid, Titantetrachlorid und Ethylaluminiumdichlorid bei der Cyclisierung des substituierten Tetrahydroisochinolinaldehyds **51** das Hauptprodukt **52a** mit der umgekehrte Konfiguration an C-10. Nur die Lewis-Säure Bortrifluorid-Etherat ergab das Hauptprodukt **52b** und damit dieselbe Konfiguration an C-10 wie bei **54b**. Diese Ergebnisse lassen auf einen erheblichen Einfluß der Methoxymethylgruppe an C-5 auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion schließen. Aufgrund der beobachteten Produktverteilungen ist für die Carbonyl-En-Cyclisierung ein konzertierter oder radikalischer Mechanismus unwahrscheinlich. Im Einklang mit früheren Untersuchungen von *Laschat* an α -Hetero-substituierten Indolizidinen und Chinolizidinen wird für die Cyclisierung daher ein stufenweiser kationischer Mechanismus angenommen.^[26] Hierbei koordiniert die Lewis-Säure zu Beginn der Reaktion am Carbonylsauerstoffatom und senkt so die Aktivierungsenergie. Die Cyclisierung des unsubstituierten Tetrahydroisochinolins **53** verläuft über den Übergangszustand **55**, bei dem die Lewis-Säure aufgrund der *axialen* Position des Carbonylsauerstoffatoms chelatisierend mit beiden Heteroatomen koordinieren kann und zu dem Produkt **54b** führt (Schema 30).



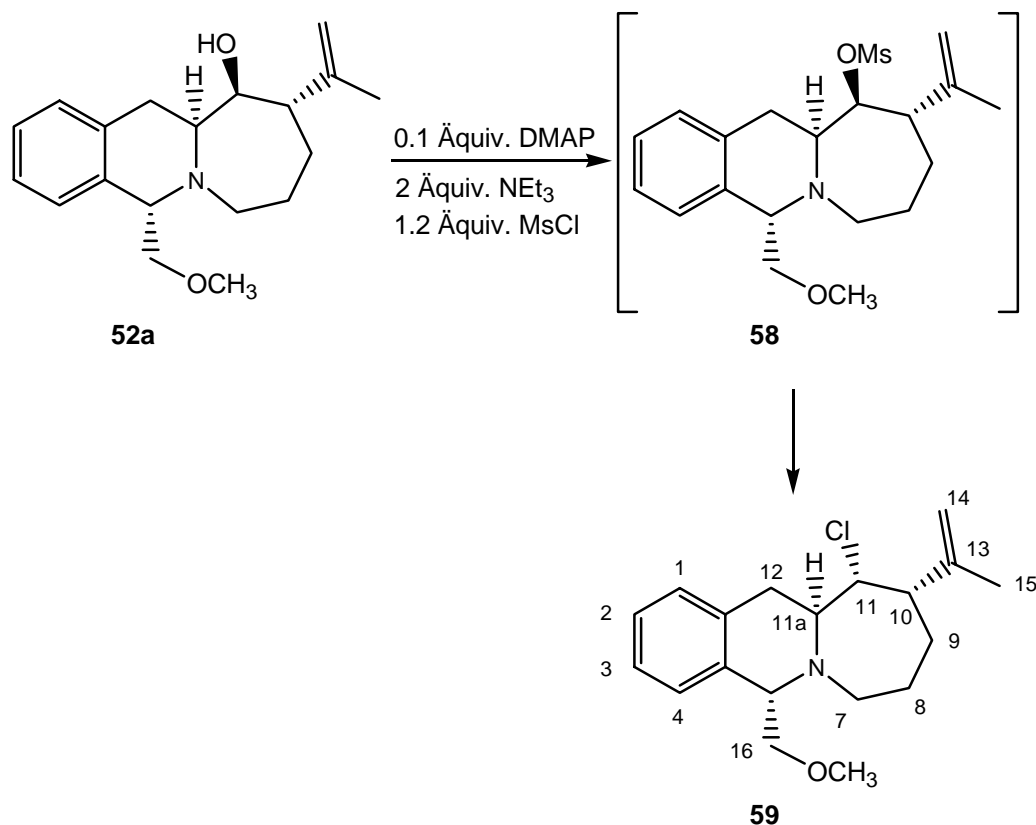
Schema 30

Allerdings ist bei Annahme dieses Übergangszustandes die hohe Diastereoselektivität von Bortrifluorid-Etherat überraschend, da für diese Lewis-Säure nur bei wenigen Reaktionen die Ausbildung von Chelatkomplexen diskutiert wird.^[27] Bei der Cyclisierung des 5-substituierten Tetrahydroisochinolincarbaldehyds **51** mit den chelatisierenden Lewis-Säuren Zinntetrachlorid, Zinkdichlorid, Titanatetrachlorid und Ethylaluminiumdichlorid ist der Reaktionsverlauf über den Übergangszustand **57** thermodynamisch besonders günstig, da in dieser Konformation alle Substituenten eine *äquatoriale* Position einnehmen. Neben der Koordination der Lewis-Säure am Carbonylsauerstoffatom kann in diesem Fall ein weiteres Molekül Lewis-Säure chelatisierend an das Sauerstoffatom der Methoxygruppe und das Stickstoffatom des Tetrahydroisochinolins koordinieren. Diese zusätzliche Koordination begünstigt die Bildung der Konformation **57**. Da Bortrifluorid nicht chelatisierend koordinieren kann, ist für diese Lewis-Säure ein Reaktionsverlauf über den Übergangszustand **57** unwahrscheinlich. Vielmehr läßt sich vermuten, dass in diesem Fall der Methoxymethylsubstituent keinen Einfluß hat und die Cyclisierung mit Bortrifluorid über den Übergangszustand **56** verläuft. Hier koordiniert je ein Molekül Lewis-Säure am Carbonylsauerstoffatom und am Stickstoffatom des

Tetrahydroisochinolins, wobei zusätzliche elektrostatische Wechselwirkungen zwischen der Lewis-Säure und dem benachbarten Carbenium-Ion aufgrund der Flexibilität des Siebenringes denkbar sind.^[28] Dieser Übergangszustand ist auch für die Cyclisierung zu **54b** mit Bortrifluorid-Etherat wahrscheinlich (Schema 29).

2.6 Versuche zur Mesylierung von (**52a**)

Die benötigte Aminofunktion an C-11 des Siebenringes (siehe Schema 4) sollte durch eine Mesylierung der Hydroxygruppe und anschließende Umsetzung des Mesylates mit Natriumazid in das Molekül eingeführt werden. Das Cyclisierungsprodukt **52a** wurde mit 0.1 Äquiv. Dimethylaminopyridin und 2 Äquiv. Triethylamin in abs. Dichlormethan gelöst und bei -10°C mit 1.2 Äquiv. Methansulfonsäurechlorid versetzt (Schema 31). Nach 24 h Reaktionszeit bei Raumtemp. wurde mittels DC-Kontrolle eine vollständige Umsetzung des Eduktes beobachtet. Nach Aufarbeitung und Reinigung des Produktes mittels präparativer HPLC an einer Kieselgel-Aminophase mit Hexan/Isopropanol (17:1) als Laufmittel wurde allerdings nicht das Mesylat **58**, sondern das Chlorid **59** mit der an C-11 umgekehrten Konfiguration erhalten.



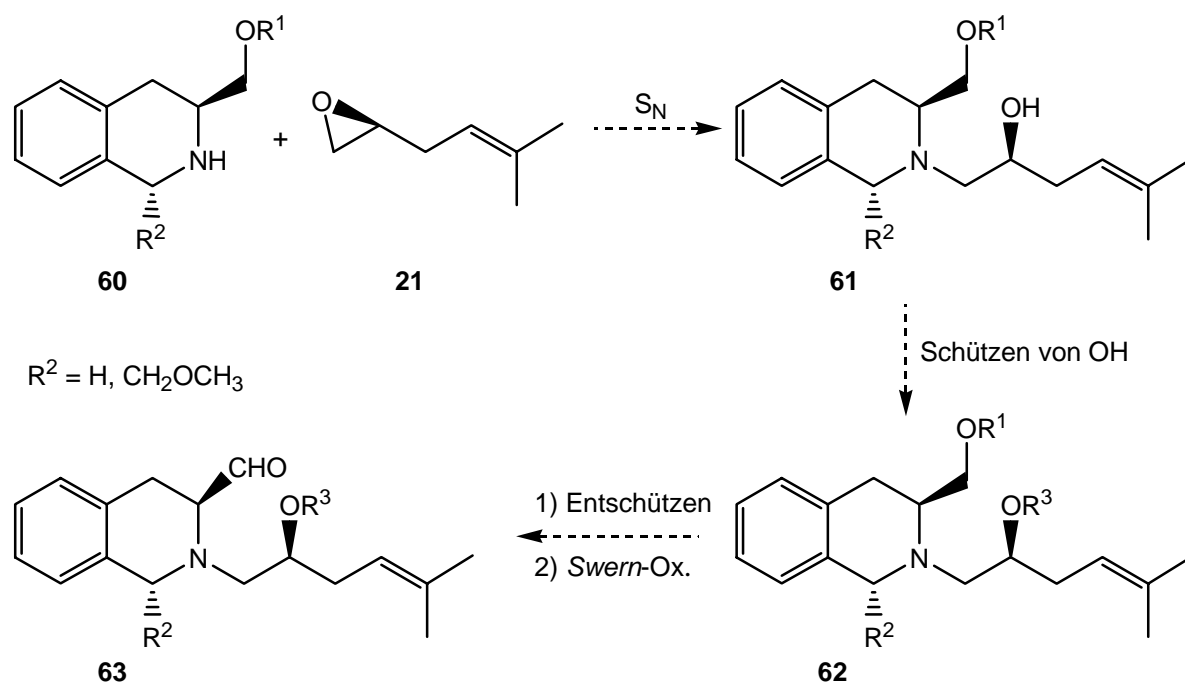
Schema 31

Die Konfiguration der Stereozentren im Chlorid **59** konnte durch NMR-Experimente eindeutig festgelegt werden. Offensichtlich ist die Reaktivität des entstehenden Mesylates **58** so groß, dass es sofort mit dem Chlorid aus dem Methansulfonsäurechlorid reagiert. Eine Wiederholung des Experimentes mit 5 Äquiv. Triethylamin führte zur Bildung eines Gemisches aus Chlorid **59** und wenig Mesylat **58**. Eine Trennung dieses Gemisches gelang mittels präparativer HPLC an einer Kieselgel-Aminophase mit Hexan/Isopropanol (17:1) als Laufmittel nur mit erheblichen Ausbeuteverlusten, so dass die Versuche an dieser Stelle abgebrochen werden mußten.

3. Synthese von *N*-Alkyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen mit funktionalisierter Seitenkette

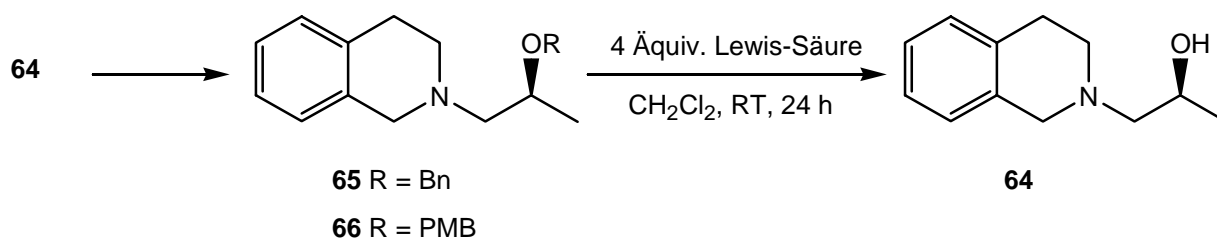
3.1 Vorbemerkungen

Für den Aufbau der Stickstoffbrücke im Siebenring des Quinocarcins (Schema 4) wird eine funktionelle Gruppe an C-8 benötigt. Dies wiederum erfordert einen Cyclisierungsvorläufer mit einer funktionalisierten Seitenkette. Durch Umsetzung des geschützten Tetrahydroisochinolins **60** mit dem chiralen Epoxid **21** nach einer Vorschrift von *Overman* ^[12] sollte das Tetrahydroisochinolin-Derivat **61** mit einer Hydroxyfunktion in der Seitenkette zugänglich sein. Bei der Synthese des Cyclisierungsvorläufers sind im Vorfeld einige Überlegungen hinsichtlich der Schutzgruppen für die im Molekül vorhandenen Hydroxyfunktionen zu machen. So muss die primäre Hydroxyfunktion zu Beginn der Synthesesequenz mit einer organometallresistenten Schutzgruppe versehen werden. Nach Einführung der Seitenkette muß die sekundäre Alkoholfunktion für die anschließende *Swern*-Oxidation geschützt und anschließend die primäre Hydroxyfunktion selektiv entschützt werden. Zudem sollte die Schutzgruppe der sekundären Hydroxyfunktion Lewis-Säure-stabil sein, um den Reaktionsbedingungen der Cyclisierung standhalten zu können.



Schema 32

Unter den literaturbekannten Schutzgruppen erschienen die Benzyl- oder *p*-Methoxybenzylschutzgruppe für die sekundäre Hydroxyfunktion am aussichtsreichsten.^[29] Um jedoch eine Fehleinschätzung der Lewis-Säure-Stabilität während der Cyclisierung am Ende der Reaktionssequenz zu vermeiden, wurde die Stabilität der gewählten Schutzgruppen an einem Testsystem untersucht. Hierzu wurde die Hydroxyfunktion in *N*-(2-Hydroxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **64** als Benzyl- und als *p*-Methoxybenzylether (**65** bzw. **66**) geschützt und anschließend die Abspaltungsrate der Schutzgruppe unter dem Einfluß von Lewis-Säuren untersucht (Schema 33). Das geschützte Tetrahydroisochinolin **65** bzw. **66** wurde mit 4 Äquiv. Lewis-Säure in Dichlormethan versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Anteil des nichtentschützten Edukts **65** bzw. **66** wurde gaschromatographisch bestimmt.



Lewis-Säure	Nicht entschütztes 65 ^[a]	Nicht entschütztes 66 ^[a]
SnCl ₄	100 %	0 %
BF ₃ · OEt ₂	99.6 %	0 %
EtAlCl ₂	59.2 %	0 %

^[a] Das Verhältnis von **65:64** bzw. **66: 64** wurde gaschromatographisch nach 24 h bestimmt.

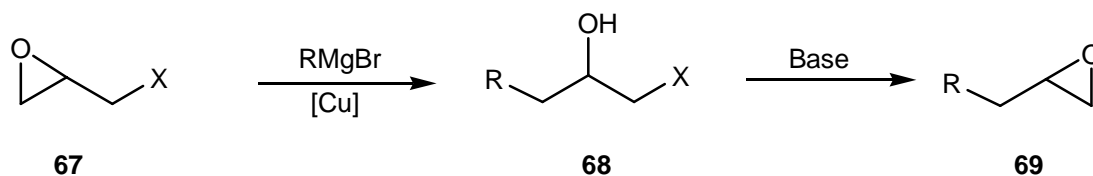
Schema 33

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde entschieden, die sekundäre Hydroxygruppe im Cyclisierungsvorläufer als Benzylether zu schützen. Die primäre Alkoholfunktion sollte in bewährter Form als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt werden.

3.2 Synthese des chiralen Epoxides (21)

3.2.1 Vorbemerkungen

Einen möglichen Zugang zu enantiomerenreinen endständigen Epoxiden mit variabler Seitenkette stellt die Umsetzung von chiralen 2,3-Epoxypropylhalogeniden bzw. -tosylaten mit den entsprechenden Bromiden in einer kupferkatalysierten Grignard-Reaktion dar (Schema 34).^[30] Die entstehende Hydroxyverbindung **68** kann mit Basen zu dem C-kettenverlängerten endständigem Epoxid **69** umgesetzt werden.

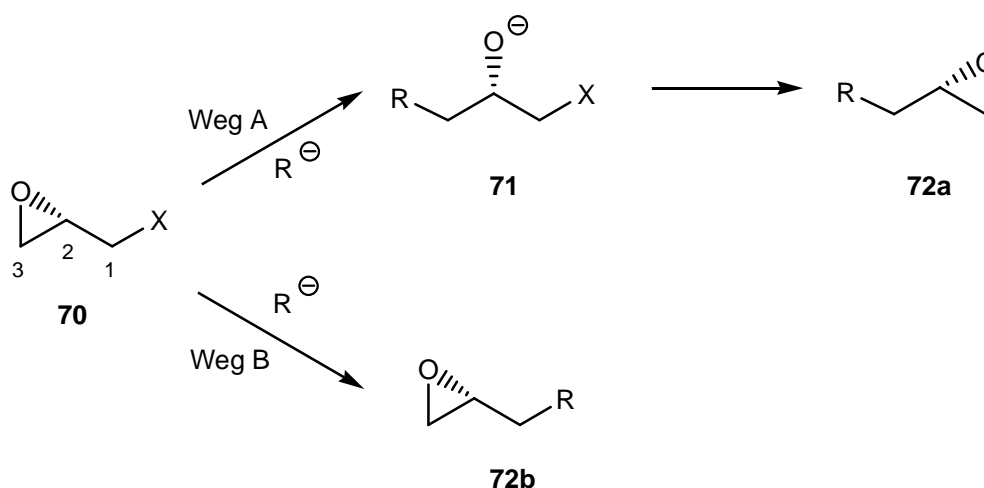


X = Cl, Br, Tosylat

Schema 34

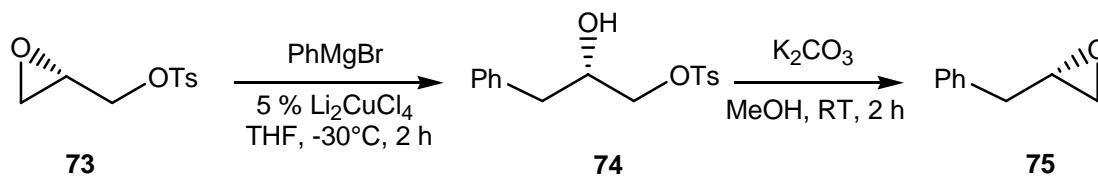
Besonderes Augenmerk muß auf die Reaktionsführung gelegt werden, da die Reaktion generell über zwei unterschiedliche Wege ablaufen kann (Schema 35). Je nach der Nukleophilie

des Alkylierungsreagenzes und der Abgangstendenz von X konkurrieren der Angriff des Nukleophils an C-3 (Weg A) unter Epoxidöffnung und anschließender Eliminierung von X unter intramolekularem Ringschluß mit der direkten Substitution von X an C-1 (Weg B). Bei Verlauf über Weg A oder B ist die absolute Konfiguration der Epoxide **72a** und **72b** jedoch entgegengesetzt. Eine eindeutige Aussage über die Konfiguration des neugebildeten Epoxides ist nur bei einer Reaktionsführung über den Weg A und Isolierung der Halohydrin-Zwischenstufe **71** möglich.



Schema 35

Nach Untersuchungen von *Sharpless* ^[30a] führt die Umsetzung von enantiomerenreinen Glycidyltosylaten mit Grignard-Reagentien unter Zusatz von Kupferreagentien über den Weg A zu C-kettenverlängerten Epoxiden (Schema 36). Durch Verwendung von Lithiumtetrachlorocuprat als Kupferquelle konnte die Bildung von Bromhydrinen, die durch Epoxidöffnung mit dem Bromid des Grignard-Reagenz entstehen, minimiert werden (Schema 36).

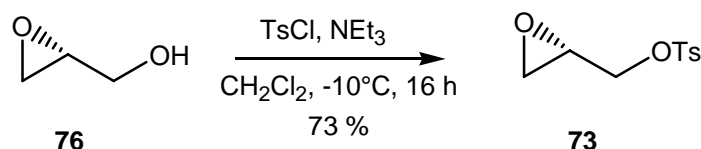


Schema 36

Das kristalline Glycidyltosylat **73** stellt einen besonders einfach zu handhabenden und stabilen chiralen C3-Baustein dar.

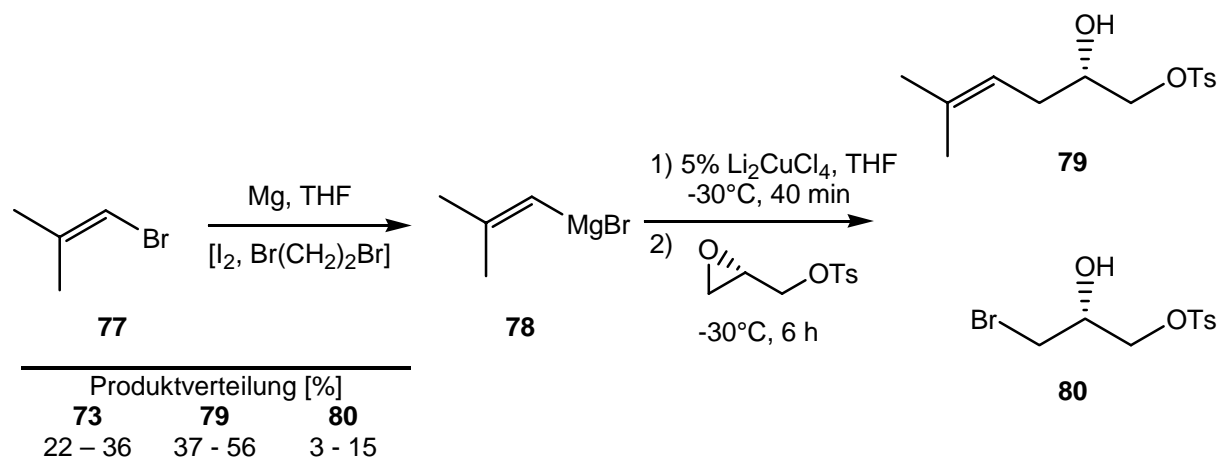
3.2.2 Umsetzung von Glycidyltosylat (**73**) mit 1-Brom-2-methyl-1-propen

Nach einer Vorschrift von Nakabayashi^[31] wurde enantiomerenreines (*R*)-2,3-Epoxy-1-propanol **76** mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und Triethylamin in Dichlormethan mit 73 %iger Ausbeute zu dem (*S*)-*p*-Toluolsulfonsäureglycidylester **73** umgesetzt (Schema 37).



Schema 37

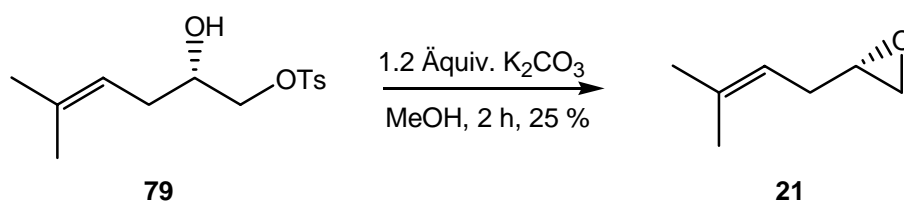
Die Darstellung des Grignard-Reagenzes aus 1-Brom-2-methyl-1-propen erwies **77** sich als äußerst schwierig (Schema 38). Es konnten keine optimalen Reaktionsbedingungen gefunden werden, um das Reagenz in reproduzierbarer Qualität *in situ* herzustellen. So war in vielen Versuchen eine mehrfache Aktivierung der Reaktion mit Iod oder 1,2-Dibromethan notwendig. Trotzdem kam es sehr oft zu einer nicht vollständigen Umsetzung des Bromides **77** zum Grignard-Reagenz **78**, was bei der anschließenden Epoxidöffnung zu hohen Anteilen von Nebenprodukt führte. Die besten Ergebnisse wurden durch Anätzen des Magnesiums mit Iod und anschließender Zugabe von 1,2-Dibromethan während des Zutropfens von 1-Brom-2-methyl-1-propen **77** erzielt.



Schema 38

Nach erfolgter Zugabe des Bromids **77** wurde der Reaktionsansatz bis zur vollständigen Auflösung des Magnesiums auf 35°C erhitzt. Das hergestellte 2-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid **78** wurde bei -30°C zu einer Lösung von Lithiumtetrachlorocuprat in abs. Tetrahydrofuran getropft. Nach 30 min. Transmetallierung wurde eine Lösung des Epoxides

73 in abs. Tetrahydrofuran zugegeben und weitere 6 h bei -30°C gerührt. Nach dem Aufarbeiten wurde ein Gemisch aus nicht umgesetztem Epoxid **73**, dem Produkt **79** und dem Nebenprodukt **80** isoliert. Die Zusammensetzung des Gemisches schwankte stark. Trotz der Verwendung von Lithiumtetrachlorocuprat wurden auch sehr hohe Anteile des Bromhydrins **80** gebildet. Die Bildung von **80** resultiert wahrscheinlich in diesem Fall aus einer nicht vollständigen Umsetzung des Bromides **77** zum Grignard-Reagenz. Die Trennung von Epoxid **73** und dem Hydroxytosylat **79** gelang nach einer Antrennung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Ether/*n*-Pentan (2:1) durch präparative HPLC an einer Kieselgelphase mit Hexan/Essigester (80:20) als Laufmittel. Das Hydroxytosylat **79** konnte in Ausbeuten von 37 - 56 % als farblose Flüssigkeit hergestellt werden. Durch 2 h Rühren des Hydroxytosylats **79** mit Kaliumcarbonat in abs. Methanol wurde unter Austritt der Tosylatgruppe das nun C-kettenverlängerte **21** hergestellt. Nach Aufarbeitung der Reaktion lag das Epoxid **21** in einer Mischung aus Ether und Methanol vor. Durch Destillation ließ sich das Epoxid **21** nur mit einer Ausbeute von 25 % als farblose Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von $48 - 50^{\circ}\text{C}/140 \text{ mbar}$ isolieren. Anteilig wurde das Epoxid **21** sowohl in der abdestillierten Ether- als auch Methanolfraction wiedergefunden.



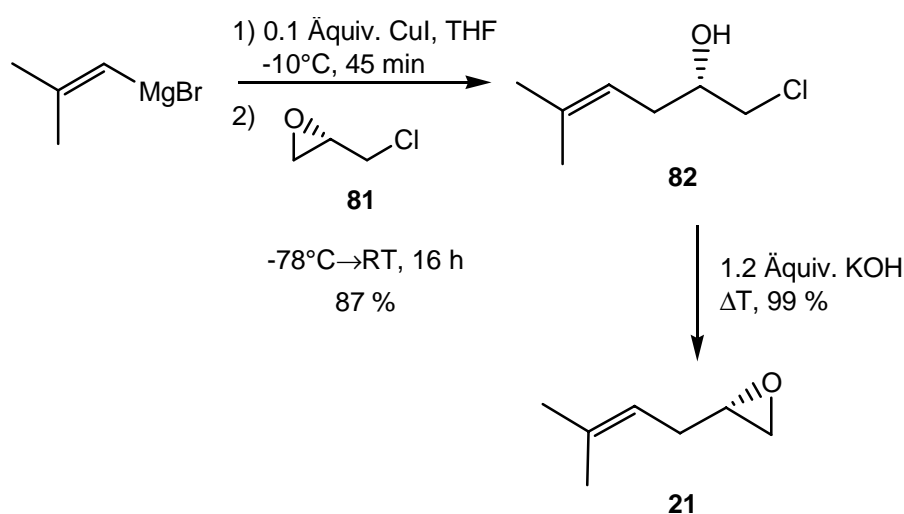
Schema 39

Aufgrund der schwierigen Reaktionsführung und der niedrigen Ausbeuten bei der Synthese des Epoxides **21** ausgehend von (*S*)-*p*-Toluolsulfonsäureglycidylester **73** wurde eine leicht modifizierte Reaktionssequenz ausgehend von enantiomerenreinem (*S*)-Epichlorhydrin durchgeführt.

3.2.3 Umsetzung von (*S*)-Epichlorhydrin (**81**) mit 2-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid

Nach einer Vorschrift von *Mazzocchi*^[32] sind C-kettenverlängerte endständige Epoxide aus der Umsetzung von Epichlorhydrin oder Epibromhydrin mit Grignard-Reagenzien unter Kupfer(I)-iodid-Katalyse und anschließender Eliminierung von Halogenwasserstoff mit Kaliumhydroxid zugänglich. Unter Verwendung dieser Methode wurde 2-Methyl-1-propenylmagne-

siumbromid bei -10°C zu einer Suspension von 0.1 Äquiv. Kupfer(I)iodid in abs. Tetrahydrofuran gegeben und 45 min bei dieser Temperatur gerührt (Schema 40). Um reproduzierbare Reaktionsbedingungen zu erhalten, wurde eine 0.5 M Lösung des Grignard-Reagenzes in Ether verwendet. Anschließend wurde bei -78°C ein Äquivalent (*S*)-Epichlorhydrin **81** zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemp erwärmt. Nach der Aufarbeitung konnte das Chlorhydrin **82** durch Vakuumdestillation bei $82\text{--}85^{\circ}\text{C}/40\text{ mbar}$ als farblose Flüssigkeit in 87 %iger Ausbeute isoliert werden. Die Bildung von Nebenprodukten aus der Epoxidöffnung durch Bromid oder Iodid wurde nicht beobachtet.



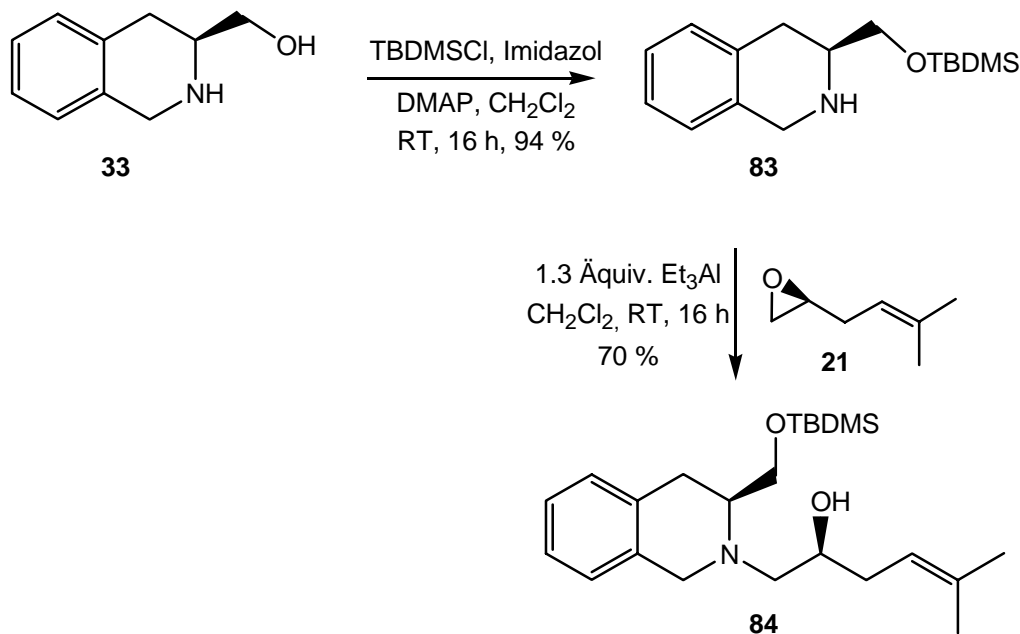
Schema 40

Durch Zugabe von pulverisiertem Kaliumhydroxid zu dem Chlorhydrin **82** und Erhitzen des Reaktionsgemisches in einer Destillationsapparatur wurde das entstehende Epoxid **21** bei $48\text{--}50^{\circ}\text{C}/140\text{ mbar}$ abdestilliert und konnte so mit einer Ausbeute von 99 % als farblose Flüssigkeit hergestellt werden. Der letzte Schritt der Synthese ist besonders vorteilhaft, da er ohne Lösungsmittel auskommt, das eine Isolierung des Epoxides erschweren könnte.

3.3 Synthese von *N*-(2-Benzoyloxy-5-methyl-4-hexenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbaldehyd (**87**)

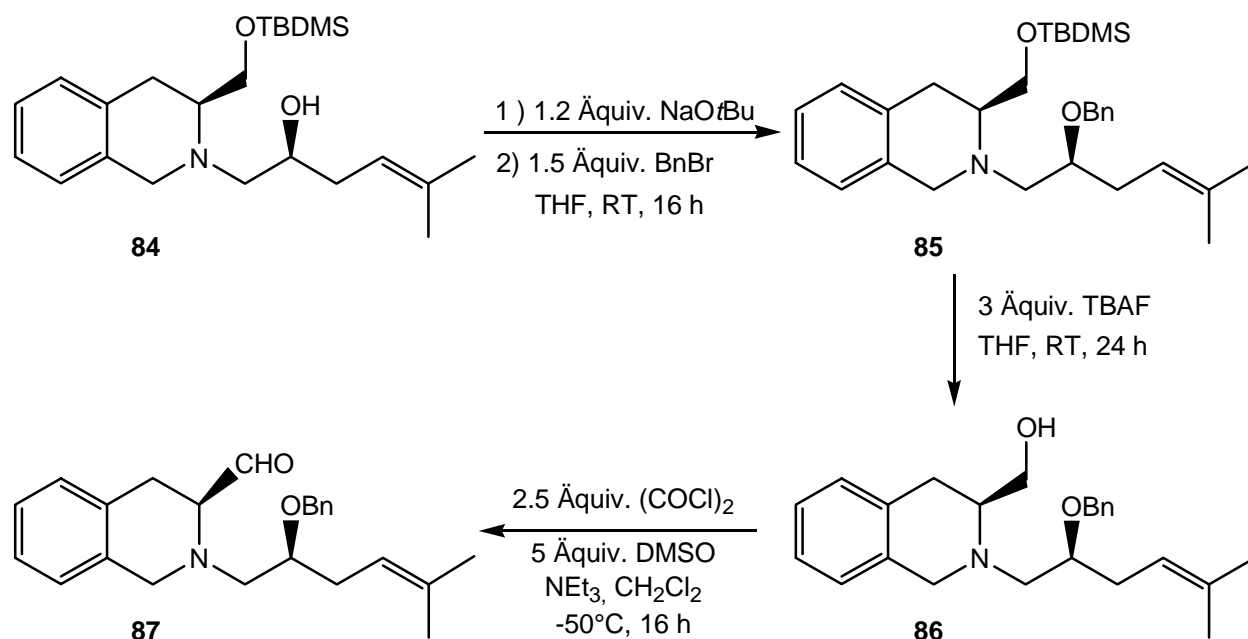
Die primäre Alkoholfunktion von **33** wurde durch Umsetzung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Gegenwart von Imidazol und Dimethylaminopyridin in Dichlormethan als Silylether geschützt (Schema 41). Das Produkt **83** wurde in 94 %iger Ausbeute als farbloses Öl erhalten. Das geschützte Tetrahydroisochinolin **83** wurde nach einer Methode von

Overman ^[12] mit 1.3 Äquiv. 2 M Triethylaluminium in Dichlormethan aktiviert und durch anschließende Zugabe von (2*S*)-1,2-Epoxy-5-methyl-4-hexen **21** am Stickstoffatom alkyliert.



Schema 41

Das Tetrahydroisochinolin **84** mit funktionalisierter Seitenkette wurde in einer Ausbeute von 70 % als farbloses Öl erhalten. Die Benzylierung der sekundären Hydroxyfunktion nach einer Standardmethode ^[29] mit Natriumhydrid und Benzylbromid ergab unbefriedigende Ergebnisse. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen machten sich Nachbargruppeneffekte zwischen der primären und sekundären Hydroxyfunktion bemerkbar, die zu einer Abspaltung der Silylschutzgruppe und einer zweifachen Benzylierung führten. Der Versuch, die Benzylierung von **84** unter nichtbasischen Bedingungen nach dem *Trichloracetimidat-Verfahren* ^[33] durchzuführen, brachte keinerlei Erfolg. Die besten Ergebnisse konnten schließlich durch Deprotonierung von **84** mit 1.2 Äquiv. Natrium-*tert*-butylat in Tetrahydrofuran und nachfolgender Zugabe von 1.5 Äquiv. Benzylbromid erreicht werden. Nach 16 h Reaktionszeit bei Raumtemp. wurde das benzylierte Tetrahydroisochinolin **85** in 60 %iger Ausbeute, bezogen auf umgesetztes Edukt, als farbloses Öl isoliert (Schema 42).

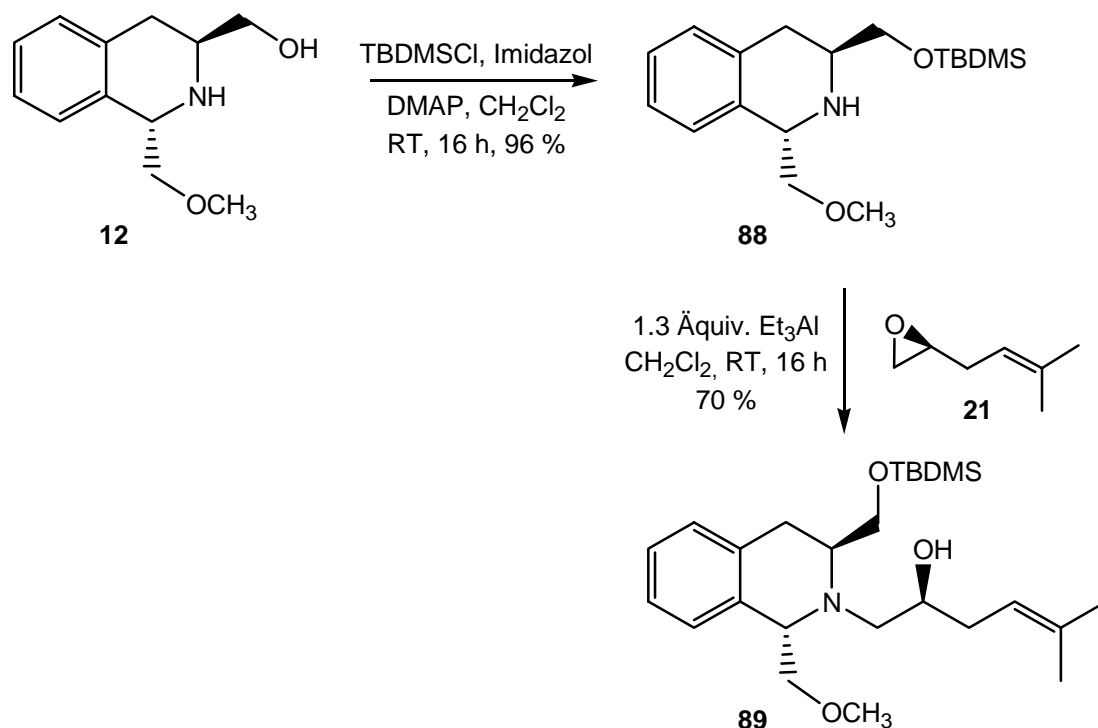


Schema 42

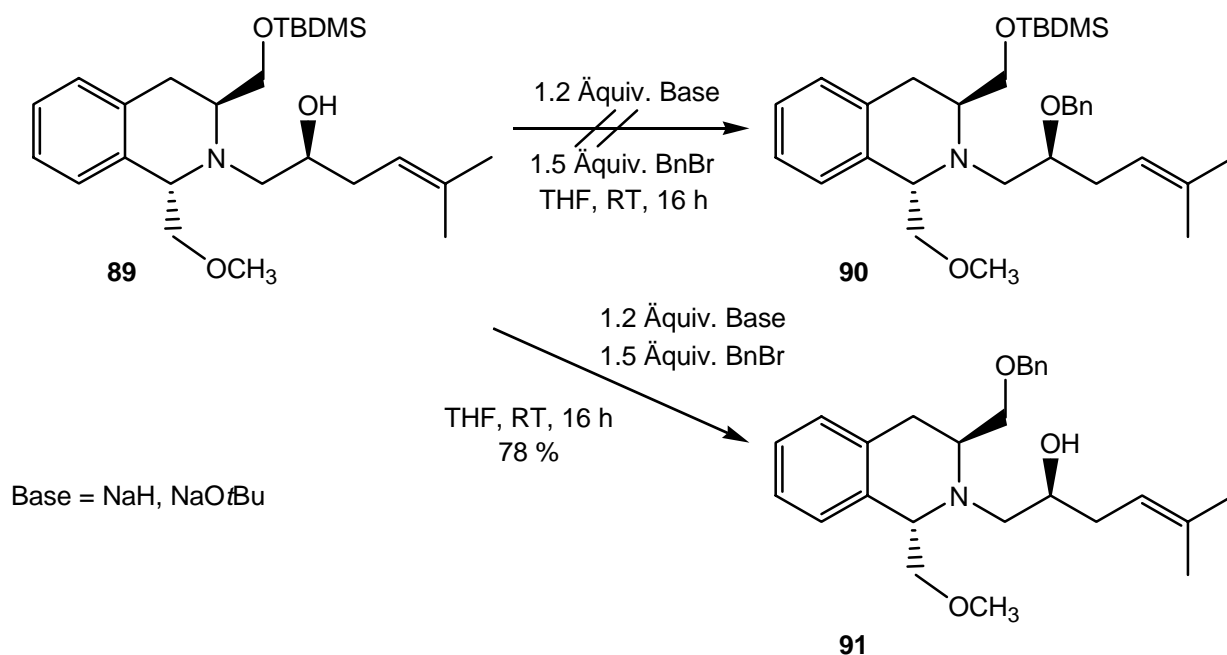
Die primäre Alkoholfunktion von **85** konnte anschließend durch 24 h Umsetzung mit drei Äquiv. Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran bei Raumtemp. mit 94 %iger Ausbeute geschützt werden. Der Alkohol **86** wurde durch *Swern*-Oxidation mit Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid in Dichlormethan quantitativ in den Aldehyd **87** überführt. Dieser wurde ohne weitere Aufreinigung für die Cyclisierung eingesetzt (siehe Kap. 4.1).

3.4 Synthese von *N*-(2-Benzoyloxy-5-methyl-4-hexenyl)-1-methoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbaldehyd

Ausgehend von 3-Hydroxymethyl-1-methoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **12** wurde die primäre Hydroxyfunktion mit einer Ausbeute von 96 % als *tert*-Butyldimethylsilyether **88** geschützt (Schema 43). Die Umsetzung von **88** mit dem Epoxid **21** lieferte mit einer Ausbeute von 70 % das *N*-alkylierte Produkt **89** als farbloses Öl.

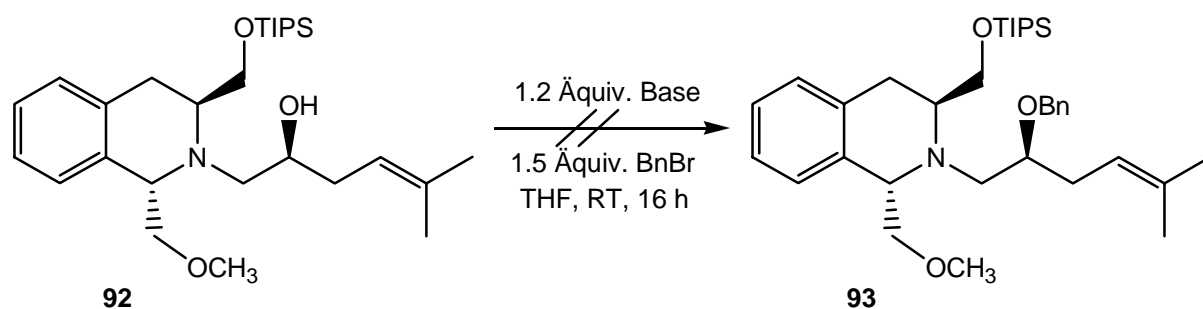
**Schema 43**

Die Benzylierung von **89** mit Natriumhydrid bzw. Natrium-*tert*-butylat und Benzylbromid führte nicht zu dem gewünschten Produkt **90** (Schema 44). Die *Tert*-butyl-dimethylsilylschutzgruppe zeigte in **89** eine sehr ungewöhnliche Instabilität unter basischen Reaktionsbedingungen. So wurde bei der Benzylierung statt des erwarteten Produktes **90** die Verbindung **91** isoliert, bei der es zu einer Desilylierung und anschließender Benzylierung der primären Hydroxyfunktion gekommen war. Zudem konnte bei GC-massenspektrometrischen Untersuchungen die Bildung eines dibenzylierten Nebenproduktes nachgewiesen werden.



Schema 44

Auch die Verwendung der gegenüber Basen noch stabileren Triisopropylsilylschutzgruppe führte bei der Benzylierung nicht zum gewünschten Produkt. In diesem Fall konnte nur das Edukt zurückgewonnen werden. Aufgrund unzureichender Substanzmengen mußten die Untersuchungen mit den 1-substituierten Tetrahydroisochinolininen an dieser Stelle der Reaktionssequenz abgebrochen werden.



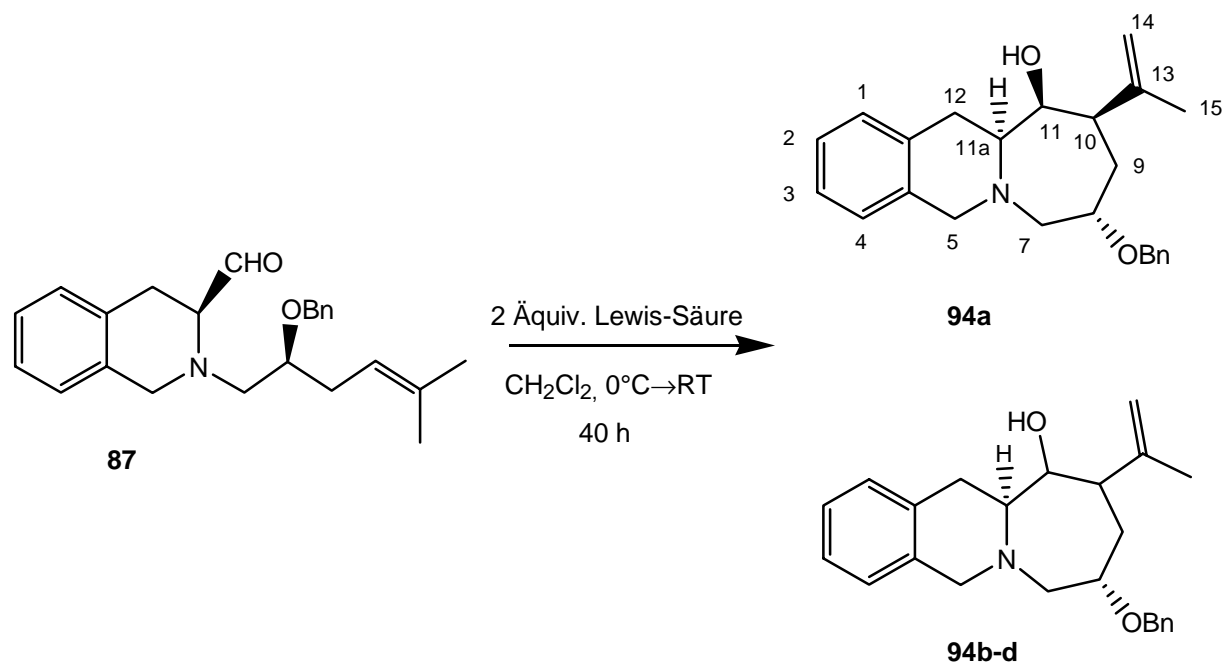
Base = NaH, NaOtBu

Schema 45

4. Carbonyl-En-Reaktion von *N*-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin -3-carbaldehyden mit funktionalisierter Seitenkette

4.1 Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung von (**87**)

Der funktionalisierte Siebenring-Heterocyclus **94** konnte durch Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung des Aldehydes **87** in Dichlormethan als Diastereomerengemisch hergestellt werden.



Schema 46

Nach Zugabe von 2.5 Äquiv. Lewis-Säure bei 0°C wurde die Reaktionslösung 40 h bei Raumtemp. gerührt (Schema 46). Zwar konnte nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes eine qualitative gaschromatographische Untersuchung der Reaktionsprodukte durchgeführt werden, allerdings wies der freie Alkohol **94a** unter gaschromatographischen und GC-massenspektrometrischen Messbedingungen nur eine unzureichende Stabilität auf, um Aussagen über Diastereomenverhältnisse machen zu können. Eine Derivatisierung der Hydroxygruppe von **94a** mit Trimethylsilylchlorid ermöglichte eine klare Identifizierung des als Hauptprodukt isolierten Diastereomers **94a**. Zwar wurden zwei weitere Substanzen in den GC-Massenspektren mit ähnlichen Fragmentierungsmustern identifiziert, allerdings waren auch die Trimethylsilylderivate von **94a** nicht ausreichend stabil, um die Diastereomenverhältnisse quantitativ bestimmen zu können. Nach einer Aufreinigung des Reaktionsgemisches durch Chromatographie an Kieselgel war eine Isolierung des als Hauptprodukt

enstandenen Diastereomern **94a** durch präparative HPLC an einer Kieselgel-Aminophase mit Hexan/Isopropanol (17:1) als Laufmittel möglich.

4.2 Struktur- und Konfigurationsaufklärung des Cyclisierungsproduktes (**94a**)

Die Struktur von **94a** konnte durch ^1H - und ^{13}C -NMR- sowie C,H-Korrelationsexperimente aufgeklärt werden. Das Grundgerüst des Cyclisierungsproduktes konnte durch Auswertung des ^{13}C -NMR Spektrums bestätigt werden. Das Signal des Kohlenstoffatoms C-13 liegt bei 149.5 ppm. Das Atom C-14 zeigt ein Signal bei 110.9 ppm. Die Ringkohlenstoffatome C-7, C-8, C-10 und C-11 liegen bei 62.1 ppm, 27.8 ppm, 45.8 ppm und 75.0 ppm. Das Methinkohlenstoff C-8 ist tieffeldverschoben und ergibt ein Signal bei 75.9 ppm. Das Brückenkopfatom C-11a liegt bei 62.0 ppm. Das Kohlenstoffatom C-15 der Methylgruppe zeigt ein Signal bei 22.5 ppm. Im ^1H -NMR- Spektrum zeigen die olefinischen Protonen 14- H_a und 14- H_b jeweils ein Multiplett bei 5.00 - 5.01 ppm und 4.96 - 4.97 ppm. Die Protonen 1'- H_a und 1'- H_b der Benzylschutzgruppe ergeben jeweils ein Dublett bei 4.23 ppm und 4.07 ppm mit einer geminalen Kopplung $^2J = 12.4$ Hz. Das Proton 11-H spaltet zu einem Dublett bei 3.67 ppm auf. Es besitzt eine vicinale Kopplung von $^3J = 1.9$ Hz zu 10-H. Das Proton 8-H zeigt ein Multiplett bei 3.54 - 3.59 ppm. Die benzyllischen Protonen 5- H_a und 5- H_b des Tetrahydroisochinolingerüsts ergeben jeweils ein Dublett bei 3.58 ppm und 3.23 ppm mit einer geminalen Kopplung von $^2J = 14.4$ Hz. Das Signal von 7- H_a liegt bei 2.74 ppm und spaltet zu einem doppelten Dublett auf. Es weist eine vicinale Kopplung von $^3J = 2.5$ Hz zu dem Proton 8-H und eine geminale Kopplung $^2J = 12.9$ Hz zu 7- H_b auf. Das Proton 7- H_b ergibt ein doppeltes Dublett bei 2.63 ppm mit einer vicinalen Kopplung von $^3J = 6.5$ Hz zu 8-H. Das Signal des Protons 10-H wird als dreifaches Dublett bei 2.55 ppm mit vicinalen Kopplungen von $^3J = 2.3$ Hz zu 9- H_b und von $^3J = 11.9$ Hz zu 9- H_a beobachtet. Das Ringproton 9- H_a ergibt ein doppeltes Dublett bei 1.89 ppm mit einer vicinalen Kopplung von $^3J = 2.0$ Hz zu 8-H und einer geminalen Kopplung von $^2J = 14.3$ Hz zu 9- H_b . Das Signal von 9- H_b wird als dreifaches Dublett bei 1.77 ppm beobachtet. Es zeigt eine vicinale Kopplung von $^3J = 6.5$ Hz zu 8-H. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration von **94a** gelang durch NOE-Experimente. Die Konfiguration (8*S*,11*aS*) war durch das Edukt festgelegt. Das Proton 11a-H zeigt NOE-Effekte zu den Protonen 12- H_b , 10-H, 11-H. Für das Proton 11-H werden NOE-Effekte zu 10-H, 11a-H und mit kleiner Intensität zu 12- H_b beobachtet. Das Proton 10-H zeigt NOE-Effekte mit 11a-H und 11-H. Die NOE-Effekte zwischen 11-H und 11a-H sowie zwischen 10-H und 11a-H sprechen für eine *all-cis* Anordnung dieser Protonen. Diese Annahme wird durch das Fehlen eines NOE-Effektes zwischen 10-H und 8-H bestätigt. Für das Proton 8-H werden nur

NOE-Effekte mit 7-H_a, 7-H_b sowie 9-H_b beobachtet. Die Konfiguration von **94a** ist somit 8*S*,10*R*,11*S*,11*aS*.

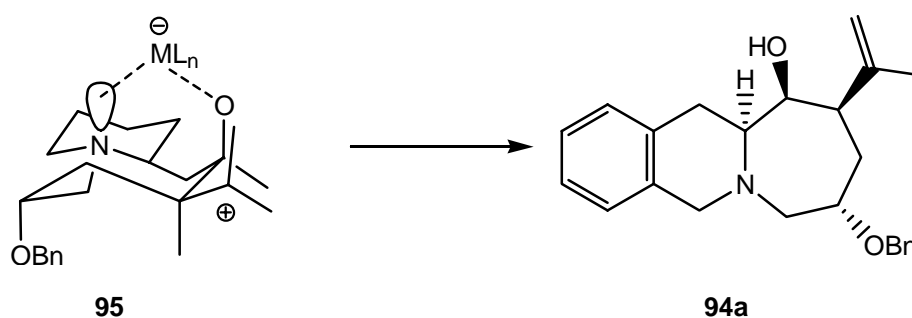
Tabelle 3: Ausgewählte ¹H-NMR Daten von (**94a**)^[a]

Proton	δ [ppm]	Aufspaltung	<i>J</i> [Hz]	NOE
5-H _a	3.58	d	14.4	5-H _b , 11a-H, 12-H _a
5-H _b	3.23	d	14.4	5-H _a , 7-H _b
7-H _a	2.74	dd	12.9, 2.5	7-H _b , 8-H
7-H _b	2.63	dd	12.9, 6.5	5-H _b , 7-H _a , 8-H
8-H	3.54 - 3.59	m	----	7-H _a , 7-H _b , 9-H _b
9-H _a	1.89	dd	14.3, 2.0	----
9-H _b	1.77	ddd	14.3, 6.6, 2.3	8-H
10-H	2.55	ddd	11.9, 2.3, 1.9	11a-H, 11-H, 14-H _a
11-H	3.67	d	1.9	10-H, 11a-H, 15-H
11a-H	2.72 - 2.81	m	----	5-H _a , 10-H, 11-H, 12-H _b
12-H _a	2.72 - 2.81	m	----	5-H _a , 12-H _b
12-H _b	2.37	dd	13.1, 3.8	12-H _a

^[a] 400 MHz, C₆D₆.

4.3 Überlegungen zum Mechanismus der Cyclisierung

Bei der Lewis-Säure-katalysierten Cyclisierung von **87** zu **94a** wurde mit allen verwendeten Lewis-Säuren die Bildung desselben Diastereomers **94a** als Hauptprodukt beobachtet. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit denen der Cyclisierung von **53** (Schema 29). In beiden Fällen ist der Tetrahydroisochinolincarbaldehyd **87** bzw. **53** an der C-5 Position unsubstituiert.

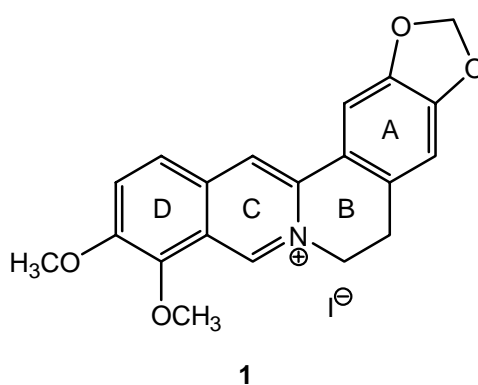
**Schema 47**

Die Cyclisierung von **87** verläuft über den thermodynamisch günstigen Übergangszustand **95**, in dem die Carbonylgruppe *axial* angeordnet ist und somit eine chelatisierende Koordination der Lewis-Säure an dem Carbonylsauerstoffatom und dem Stickstoffatom des Tetrahydroisochinolins möglich ist (Schema 47). Der stereochemische Verlauf bei der Verwendung von Bortrifluorid-Etherat als nichtchelatisierende Lewis-Säure läßt sich wie bei der Cyclisierung von **51** und **53** (Schema 30) durch eine Koordination von je einem Molekül Lewis-Säure an das Carbonylsauerstoffatom und das Stickstoffatom des Tetrahydroisochinolins erklären.^[28] Offensichtlich hat der Benzyloxy-Substituent an C-8 im Siebenring keinen maßgeblichen Einfluß auf den stereochemischen Verlauf der Cyclisierung.

5. Topoisomerase I Hemmer auf der Basis funktionalisierter Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]-chinolizidine

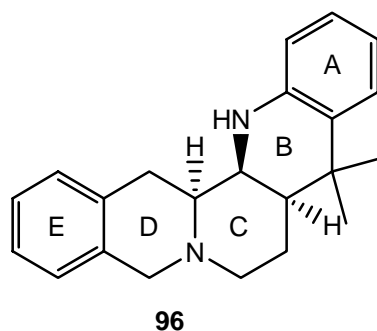
5.1 Vorbemerkungen

Das Alkaloid Berberin **1** ist ein wichtiger Vertreter der Substanzklasse der Protoberberine und zeigt ein außerordentlich breites Spektrum an biologischer Aktivität (Schema 48). Neben einer vielfältigen Aktivität gegen Bakterien^[34], Pilze^[35], Protozoen^[36] und Viren^[37] wurden auch zahlreiche pharmakologische Wirkungen, insbesondere Antitumoraktivitäten, entdeckt.^[38]



Schema 48

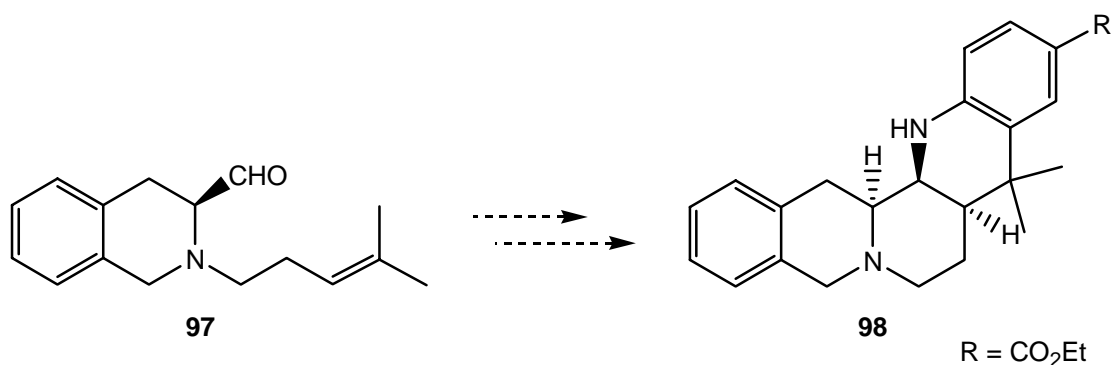
Insbesondere die hemmende Wirkung von Protoberberinen auf die Enzyme Topoisomerase I und II (Topo) ist auf großes Interesse gestoßen, da diese Enzyme potentielle Ziele für Antikrebsmittel sind.^[39] Obwohl der Wirkungsmechanismus zwischen DNA, Topoisomerase und Substrat noch nicht vollständig geklärt ist, gibt es erste Ansätze, die eine Aussage zwischen Substratstruktur und Wirksamkeit ermöglichen. Drei Strukturelementen der Protoberberine wird eine essentielle Bedeutung beigemessen. Es sind dies die Planarität des Moleküls, die positive Ladung der Iminiumstruktur und das Vorhandensein polarer funktioneller Gruppen an der Peripherie des Moleküls. Diese Ergebnisse stützen sich u.a. auf die NMR-Untersuchungen von Berberin-DNA Komplexen.^[14]



Schema 49

Obwohl auch die strukturell verwandten Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine **96** in Cyto-toxizitätsmessungen eine vielversprechende Aktivität gegen Hirntumorzellen zeigten, schei-terten Untersuchungen einer möglichen Wechselwirkung mit DNA an der zu geringen Löslichkeit von **96** in den Versuchsm Medien (Schema 49).

Mit den Erkenntnissen aus den Untersuchungen der Wechselwirkung zwischen Berberin und Oligonukleotidsträngen sollten nun Modifikationen an den Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chino-lizidinen vorgenommen werden. Ziel war die Einführung von Strukturmerkmalen, die zu einer erhöhten pharmakologischen Wirkung führen sollten. Hierzu sollte in einem ersten Schritt die Löslichkeit der Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine durch Einführen einer polaren funktion-ellen Gruppe am Ring A erhöht werden. Dehydrierung des Ringes D sollte zum einen die Planarität des Moleküls erhöhen und zum anderen durch Erzeugung einer positiv geladenen Iminiumstruktur die Wechselwirkung mit DNA-Strängen erhöhen. Um polare funktionelle Gruppen in das Zielmolekül einzuführen, war eine Cyclisierungssequenz mit 4-Aminobenz-oesäureethylester geplant (Schema 50).



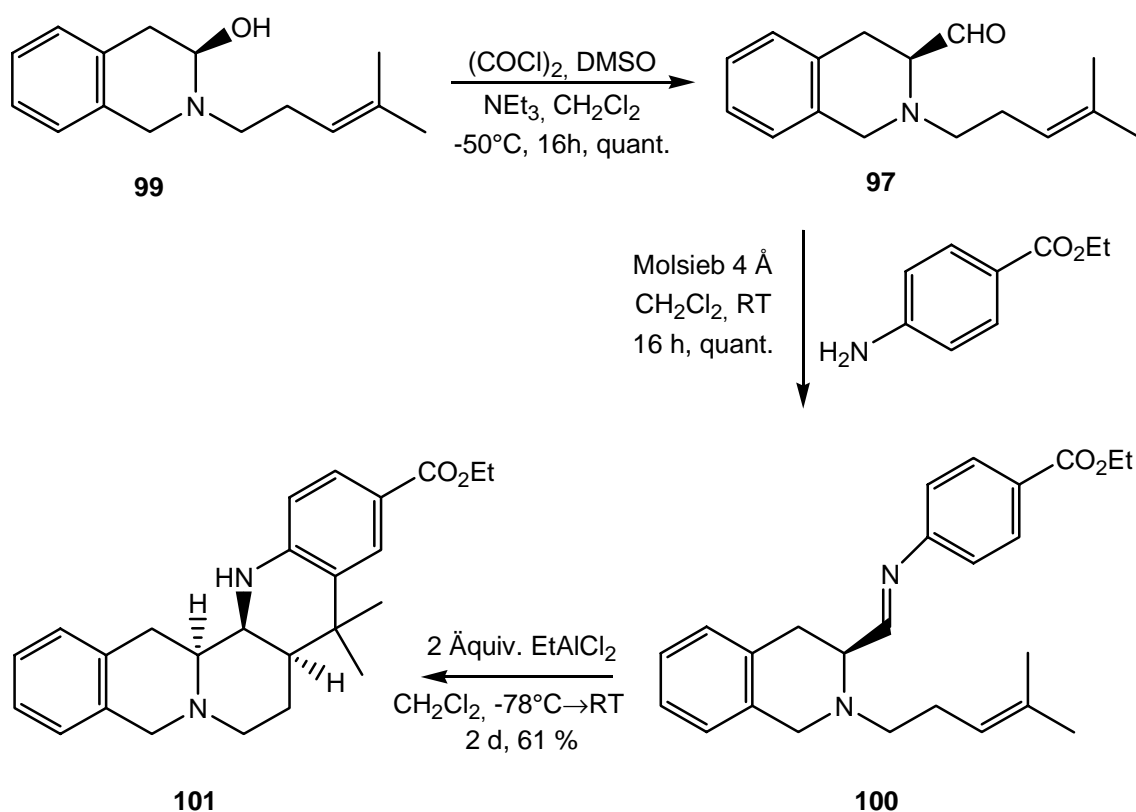
Schema 50

Über diese Esterfunktion sollten dann unterschiedlich polare Substituenten eingefügt werden. Eine berberinanalogue Iminiumstruktur sollte durch eine Dehydrierung des Ringes D mittels Iodoxidation zugänglich sein.

5.2 Synthese des *all-cis* konfigurierten Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidin-Gerüsts

5.2.1 Synthese des *all-cis* konfigurierten Ethylesters (101)

Der Ethylester **101** wurde ausgehend von dem Alkohol **99** hergestellt (Schema 51). Swern-Oxidation führte mit quantitativer Ausbeute zu dem Aldehyd **97**. Dieser wurde, um eine Isomerisierung am α -chiralen C-Atom des Aldehyds zu verhindern, ohne weitere Aufreinigung mit 4-Aminobenzoessäureethylester unter Zusatz von Molekularsieb in abs. Dichlormethan bei Raumtemp. zu dem Imin **100** umgesetzt. Das Imin wurde *in situ* durch Zugabe von 2 Äquiv. Ethylaluminiumdichlorid bei -78°C zu **101** cyclisiert.



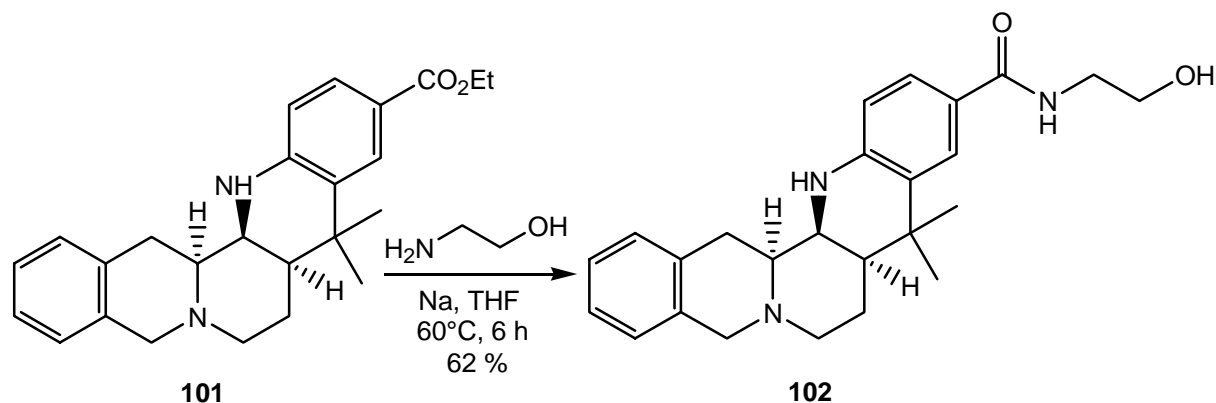
Schema 51

Das gewünschte Produkt konnte hierbei in Form farbloser Nadeln mit einer Ausbeute von 61 % isoliert werden. Die Cyclisierung verläuft stereoselektiv unter Erhalt der *all-cis* Konfiguration an C-8a, C-14a und C-14b. Gaschromatographisch konnte nur die Bildung eines einzigen Diastereomers mit einem Diastereomerenverhältnis größer 99:1 beobachtet werden.

5.2.2 Umfunktionalisierung des Ethylesters (101)

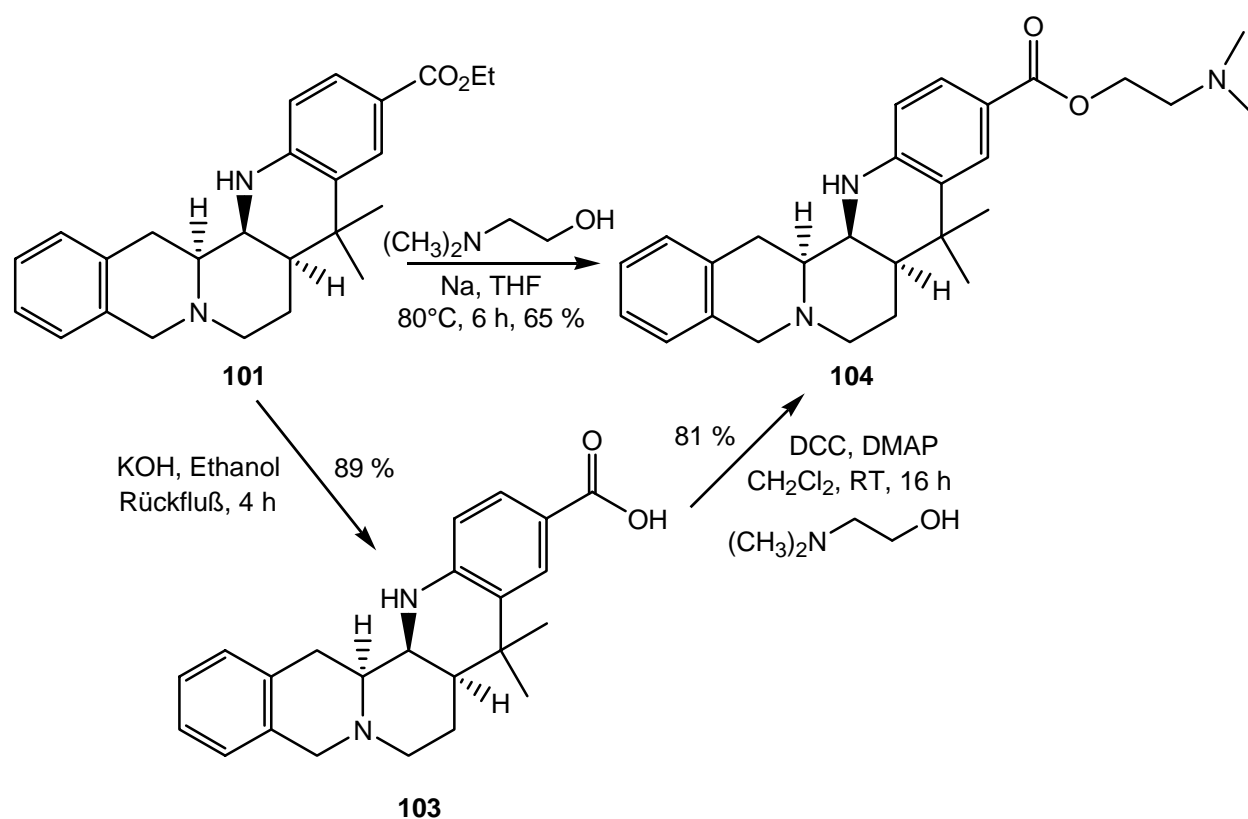
Ausgehend von dem leicht zugänglichen Ethylester **101** sollte nun die Polarität des Moleküls erhöht werden. Im Hinblick auf die Wechselwirkungen mit DNA waren Substituenten, die zur

Ausbildung von Wasserstoff-Brückenbindungen befähigt sind, von großem Interesse. Daher wurde eine Funktionalisierung mit Aminoethanol und *N,N*-Dimethylaminoethanol durchgeführt (Schema 52). Das Säureamid **102** mit einer freien Hydroxygruppe am Ende der Seitenkette ließ sich durch einfache Umesterung des Ethylesters **101** mit Natrium und Aminoethanol in THF unter Rückfluß mit einer Ausbeute von 62 % herstellen.



Schema 52

Der *N,N*-Dimethylaminoester **104** war ebenfalls durch Umesterung mit *N,N*-Dimethylaminoethanol und Natrium in Tetrahydrofuran unter Rückfluß mit einer Ausbeute von 65 % zugänglich (Schema 53). Eine alternative Route zum Ester **104** führte über die vorherige Verseifung des Ethylesters mit Kaliumhydroxid in Ethanol zu der Carbonsäure **103**, welche mit einer Ausbeute von 89 % als gelber Feststoff isoliert wurde. Die Verbindung **103** konnte mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und *N,N*-Dimethylaminethanol nach dem Verseifen wiederum zu dem Ester **104** umgesetzt werden.^[40] Der *N,N*-Dimethylaminoester **104** wurde in 81 % Ausbeute in Form farbloser Kristalle erhalten.

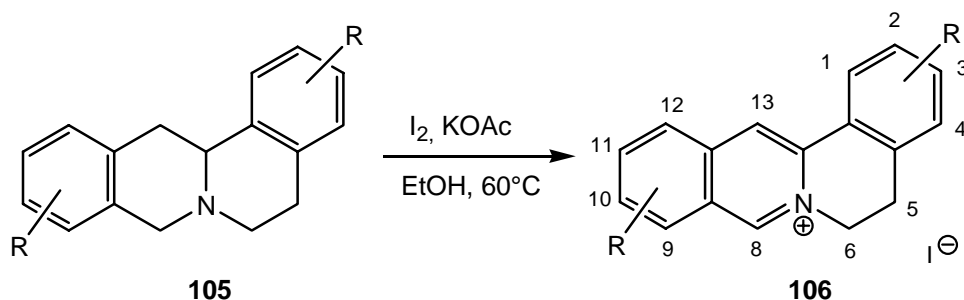


Schema 53

Zunächst sollte das Säureamid **102** hinsichtlich seiner möglichen Wechselwirkung mit Oligonukleotid Strängen in ^1H -NMR-Experimenten untersucht werden. (Siehe Kap. 6)

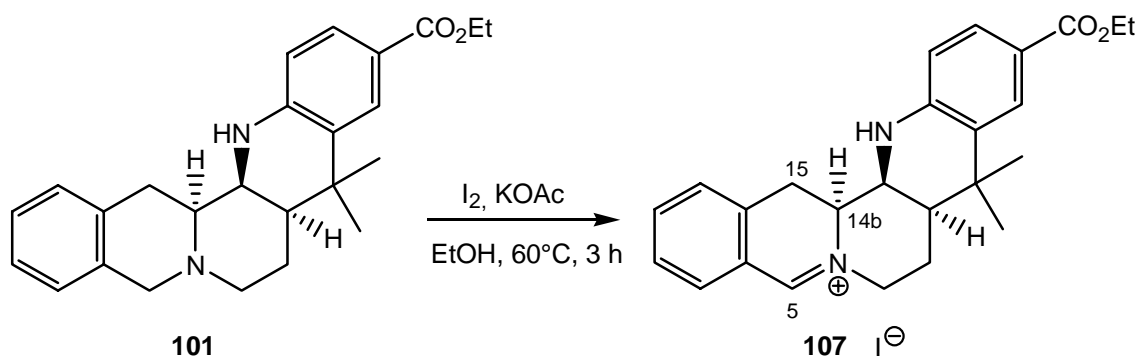
5.2.3 Dehydrierung des Ringes D der Verbindung (101)

Eine positive Iminiumstruktur sollte durch Dehydrierung des Ringes D im Benzo[*g*]chinolino-[2,3-*a*]chinolizidin **101** in das Molekül eingeführt werden. Eine Standardmethode zur Oxidation des Tetrahydroisochinolingerüsts ist die Umsetzung mit Iod^[41], wobei das entsprechende Iminiumiodid erhalten wird (Schema 54). Diese Reaktion wurde bei der Synthese von Protoberberinen häufig eingesetzt und liefert sehr gute Ergebnisse.



Schema 54

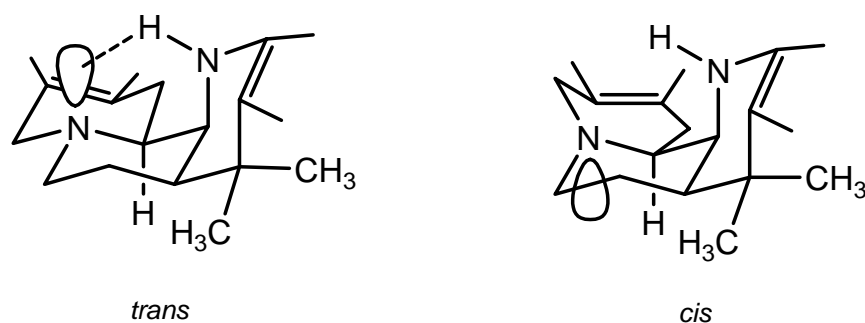
Der Ethylester **101** wurde mit Iod und Kaliumacetat in abs. Methanol unter Rückfluß erhitzt (Schema 55). Nach 3 h konnte per DC-Kontrolle eine vollständige Umsetzung des Eduktes beobachtet werden. Das ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte das Vorhandensein eines Iminiumprotons bei 9.8 ppm. Allerdings war das erwartete Signal des Protons an C-15 im Aromatenbereich nicht zu beobachten. Stattdessen waren die Signale der Methylenprotonen an C-15 im Bereich von 3.40 und 3.89 ppm und des Protons 14b-H bei 4.89 ppm noch immer im Spektrum sichtbar. Somit erfolgte nur eine teilweise Dehydrierung zu dem Iminium-iodid **107**.



Schema 55

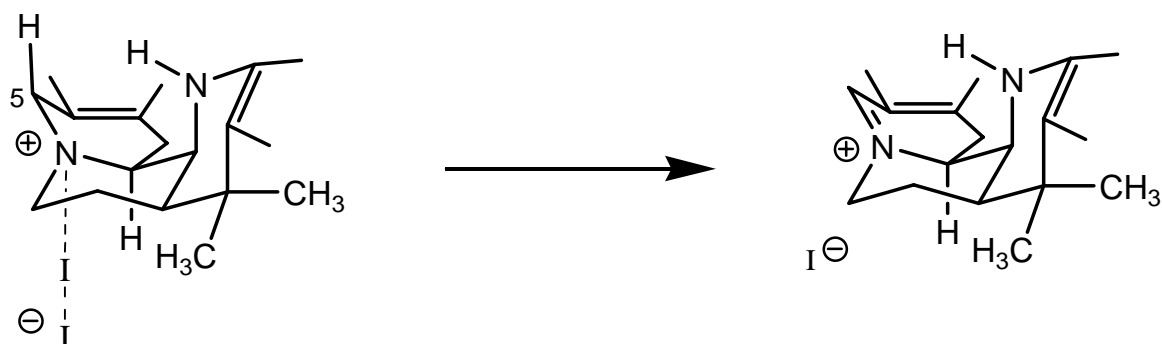
Eine unvollständige Dehydrierung wurde bisher nur bei der Oxidation von 1,2-substituierten Tetrahydroberberinen beobachtet, bei denen der 1-Substituent entscheidenden Einfluß auf die Konformation des Chinolizidin-Ringes nimmt (Schema 54).^[42] Durch die Inversion des Stickstoffatoms kann der Chinolizidin-Ring eine *cis*- oder *trans*-Konformation einnehmen. Für 2,3-substituierte Berberine beobachtet man in Lösung im allgemeinen eine *trans*-Konformation, während 1,2-substituierte Berberine in der *cis*-Konformation vorliegen.^[43] Für das *all-cis* konfigurierte Chinolino[2,3-*a*]chinolizidin erscheint aus thermodynamischer Sicht eine *trans*-Konformation sinnvoll, da sich durch die *trans*-Anordnung des Protons 14b-H und des freien Elektronenpaares des Chinolizidin-Stickstoffes zueinander das Chinolino-Gerüst zum

Benzo[g]chinolizidin-Ringsystem hin neigt, wodurch sich zwischen Imin und Iminogruppe eine intramolekulare H-Brückenbindung bilden kann (Schema 56).^[44]



Schema 56

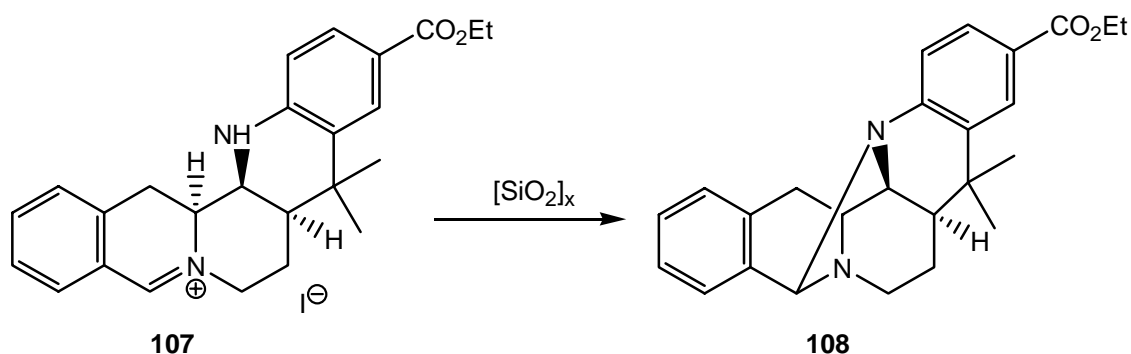
In dieser Konformation ist somit das freie Elektronenpaar des Benzo[g]chinolizidin-Gerüsts gegenüber einem Angriff von Iod abgeschildert. Eine Oxidation kann in diesem Fall nur aus der im Gleichgewicht entstehenden *cis*-Konformation erfolgen (Schema 57). In dieser Anordnung kann sich keine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausbilden und das freie Elektronenpaar kann ungehindert mit dem angreifenden Iod wechselwirken.



Schema 57

Allerdings erfolgt bei der *cis*-Konformation aus geometrischen Gründen bevorzugt eine Abstraktion des *anti-periplanaren* 5-H Atoms unter Ausbildung der C=N Doppelbindung vom Iminiumsalz **107**. Eine Weiteroxidation ist nun nicht mehr möglich.

Nach der anschließenden chromatographischen Reinigung des Reaktionsansatzes an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1) als Laufmittel konnte das ursprüngliche Primärprodukt **107** jedoch nicht isoliert werden. Stattdessen wurde mit einer Ausbeute von 59 % eine Verbindung erhalten, deren spektroskopische und analytische Daten die Struktur **108** nahe legten.



Schema 58

Offensichtlich sind die Ringe A und B durch die *all-cis* Anordnung der Protonen 8a-H, 14a-H und 14b-H zu dem Tetrahydroisochinolingrundkörper hingeneigt, so dass sich die NH-Funktion und die C=N Doppelbindung ausreichend nahe kommen. Betrachtet man die C=N Bindung als Aldehydanalogon, so kommt es hier unter Einfluss von Kieselgel zu einer Amination. Die leichte Reaktion der C=N Doppelbindung mit Nukleophilen ist bei Berberin bekannt.^[45] Das gewünschte Iminiumiodid konnte auch durch andere Aufreinigungsmethoden nicht aus dem Rohprodukt isoliert werden.

5.2.4 Struktur- und Konfigurationsaufklärung des Heterocyclus (108)

Die Strukturaufklärung des Heterocyclus **108** gelang durch NMR-Experimente. Die ¹³C- und ¹H-NMR Signale konnten durch C,H-Korrelationsexperimente eindeutig zugeordnet werden. Die Verbindung **108** zeigt im ¹³C-NMR-Spektrum bei 85.7 ppm ein CH-Signal, das die typische Verschiebung für ein Aminoal-C-Atom aufweist und C-5 zugeordnet werden kann. Das zugehörige 5-H Atom liefert ein tieffeldverschobenes Singulett bei 4.76 ppm. Die Benzylprotonen 15-H_a und 15-H_b zeigen jeweils ein Dublett bei 2.83 ppm und 3.44 ppm mit einer geminalen Kopplung von ²J = 16.4 Hz. Das Signal des 14b-H Protons zeigt ein Multipllett bei 3.39 – 3.40 ppm. Die Ringprotonen 7-H_a und 7-H_b ergeben ein Multipllett bei 3.12 - 3.00 ppm. Das Proton an C-14a bei 3.47 ppm zeigt eine sehr kleine vicinale Kopplung von ³J = 1.3 Hz mit dem 8a-H Proton bei 1.72 ppm. Das Proton 8a-H ergibt ein dreifaches Duplett mit den vicinalen Kopplungen von ³J = 8.9 Hz und ³J = 6.7 Hz zu den benachbarten 8-H Protonen und ³J = 1.3 Hz zu 14a-H. Das Proton 8-H_a zeigt ebenfalls ein Multipllett bei 1.42 - 1.36 ppm, das Proton 8-H_b eines bei 0.88 - 0.76 ppm. Die Zuordnung und Konfiguration der Protonen 5-H, 14a-H, 14b-H sowie 15-H wurde durch die ¹H, ¹H-COSY-Experimente bestätigt.

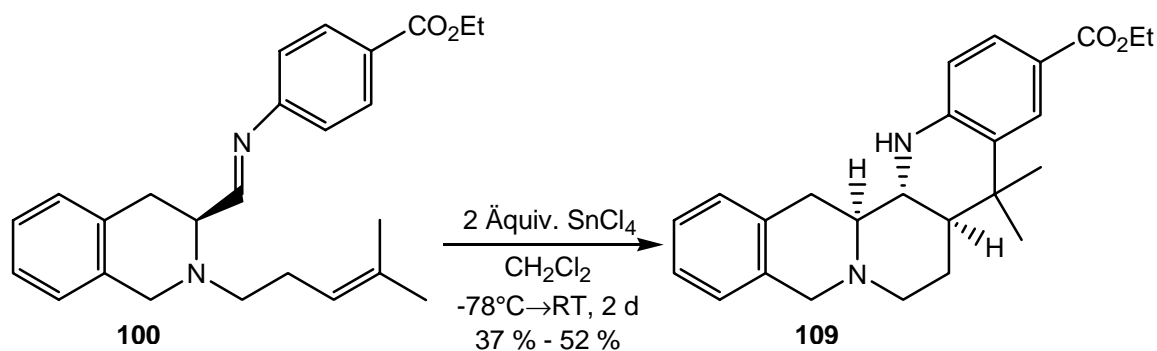
5.3 Synthese des *all-trans* konfigurierten Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidin-Gerüsts

5.3.1 Vorbemerkungen

Ausgehend von den Beobachtungen von *F. Linkert* sollte es möglich sein, durch Wahl einer geeigneten Lewis-Säure bei der Cyclisierung des Imins die Konfiguration des Stereozentrums an C-14b zu beeinflussen (Schema 11). Ein analoges Reaktionsverhalten sollte sich auch auf das Tetrahydroisochinolinimin **100** übertragen lassen.

5.3.2 Synthese des *all-trans* konfigurierten Ethylesters (**109**)

Das Tetrahydroisochinolinimin **100** wurde bei -78°C mit 2 Äquiv. Zinntetrachlorid versetzt und anschließend 2 d bei Raumtemp. gerührt (Schema 59).



Schema 59

Nach der Aufarbeitung wurde das *all-trans* konfigurierte Cyclisierungsprodukt **109** im Diastereomerenverhältnis 92.5 : 7.5 bis 99.5 : 0.5 in Ausbeuten von 37 – 52 % erhalten.

5.3.3 Struktur- und Konfiguration des *all-trans* konfigurierten Cyclisierungsproduktes (**109**)

Die Strukturaufklärung des Cyclisierungsproduktes **109** gelang durch ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR-, ^1H , ^1H -NOESY und C,H-Korrelationsexperimente. Die benzyllischen Protonen 5- H_a und 5- H_b zeigen mit 3.92 und 3.45 ppm typische chemische Verschiebungen. Beide Protonen spalten zu einem Dublett mit einer geminalen Kopplung von $^2J = 15.1$ Hz auf. Das Ringproton 7- H_a spaltet zu einem doppelten Dublett bei 3.22 ppm auf. Es hat eine vicinale Kopplung von $^2J = 11.2$ Hz zu 7- H_b und eine geminale Kopplung $^3J = 3.2$ Hz zu dem Nachbarproton 8- H_b .

Das Proton 7-H_b spaltet zu einem dreifachen Dublett bei 2.29 ppm auf. Neben der vicinalen Kopplung zu 7-H_a treten geminale Kopplungen von $^3J = 12.3$ Hz zu dem Proton 8-H_b und $^3J = 2.7$ Hz zu 8-H_a auf. Das Brückenkopfproton 8a-H zeigt ein dreifaches Dublett bei 1.53 ppm mit einer geminalen Kopplung von $^3J = 10.7$ Hz zu dem Brückenkopfproton 14a-H. Des weiteren liegen geminale Kopplungen von $^3J = 12.2$ Hz zu 8-H_a und $^3J = 3.2$ Hz zu 8-H_b vor. Das gegenüber dem Proton 8a-H liegende Proton 14a-H zeigt ein Dublett vom Dublett bei 3.10 ppm. Neben der geminalen Kopplung zu 8a-H beobachtet man eine Kopplung von $^3J = 8.4$ Hz zu dem Proton 14b-H. Das Proton 14b-H zeigt ein dreifaches Dublett bei 2.28 ppm. Es treten zwei geminale Kopplungen von $^3J = 10.6$ Hz und $^3J = 4.3$ Hz zu den benzyllischen Protonen 15-H_b bei 2.88 ppm und 15-H_a bei 3.19 ppm auf. Das Kopplungsmuster zwischen den Protonen 8a-H, 14a-H und 14b-H ist charakteristisch für eine *all-trans* Konfiguration. Dies wird durch NOE-Experimente bestätigt. Da die Konfiguration an C-14b durch das Edukt **100** festgelegt ist, ergibt sich damit eine Konfiguration von (8a*S*,14a*R*,14b*S*) für die Verbindung **109**. Die Röntgenstrukturanalyse bestätigte die Ergebnisse aus den NMR-Experimenten.

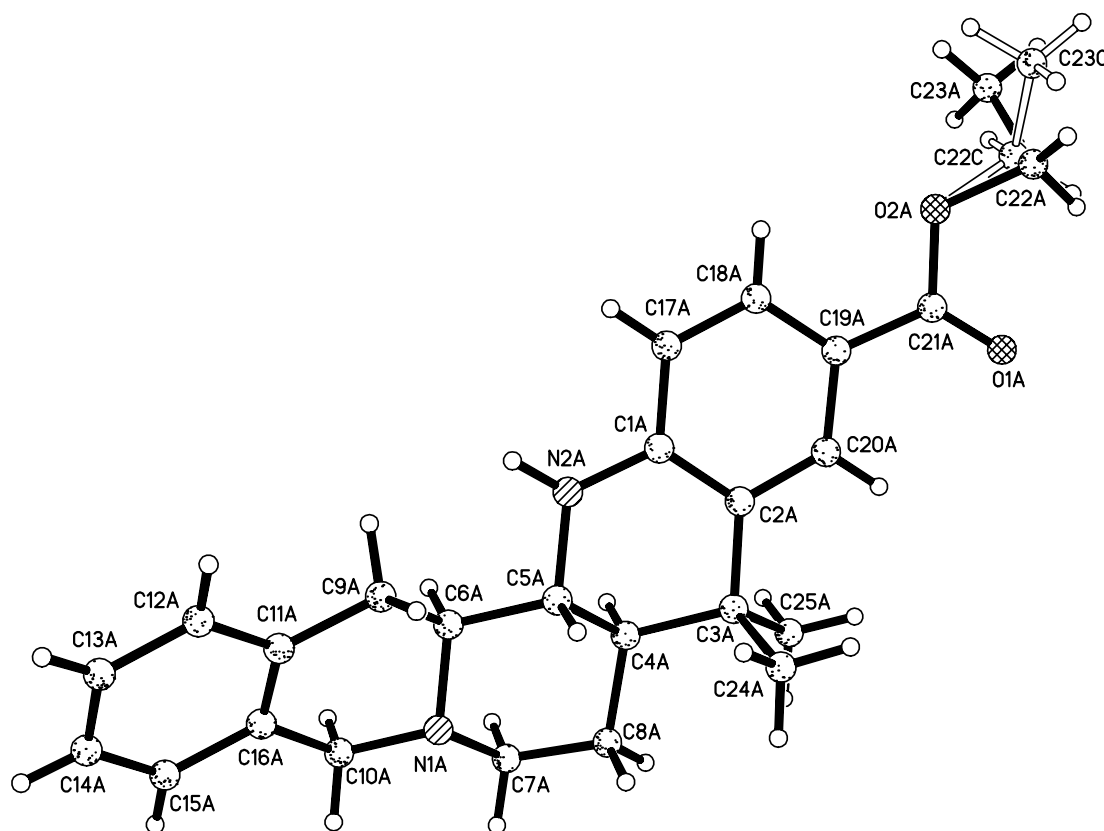


Abbildung 1: Röntgenstrukturanalyse von (**109**)

Tabelle 4: Ausgewählte Daten zur Röntgenstrukturanalyse von (**109**)

Bruttoformel:	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₂	Kristallsystem:	monoklin
Molekulargewicht:	390.51 g/mol	Raumgruppe:	C2
Dichte (berechnet):	1.087 g · cm ⁻³	Absorptionskoeffizient:	0.540 mm ⁻¹
Gitterparameter:	a = 24.5404(15) Å	Wellenlänge:	CuK α , 1.54178 Å,
	b = 8.1869(6) Å	Gesamtzahl Reflexe:	4555
	c = 26.6340(16) Å	Unabhängige Reflexe:	4438
	α = 90.00°	R _{int.} :	0.0506
	β = 116.915(4)°	Kristallgröße:	0.7 × 0.5 × 0.1 mm
	γ = 90.00°	Kristallfarbe, -habitus	Farblos, Plättchen
		F(000)	1680
		Moleküle pro Zelle:	Z = 8

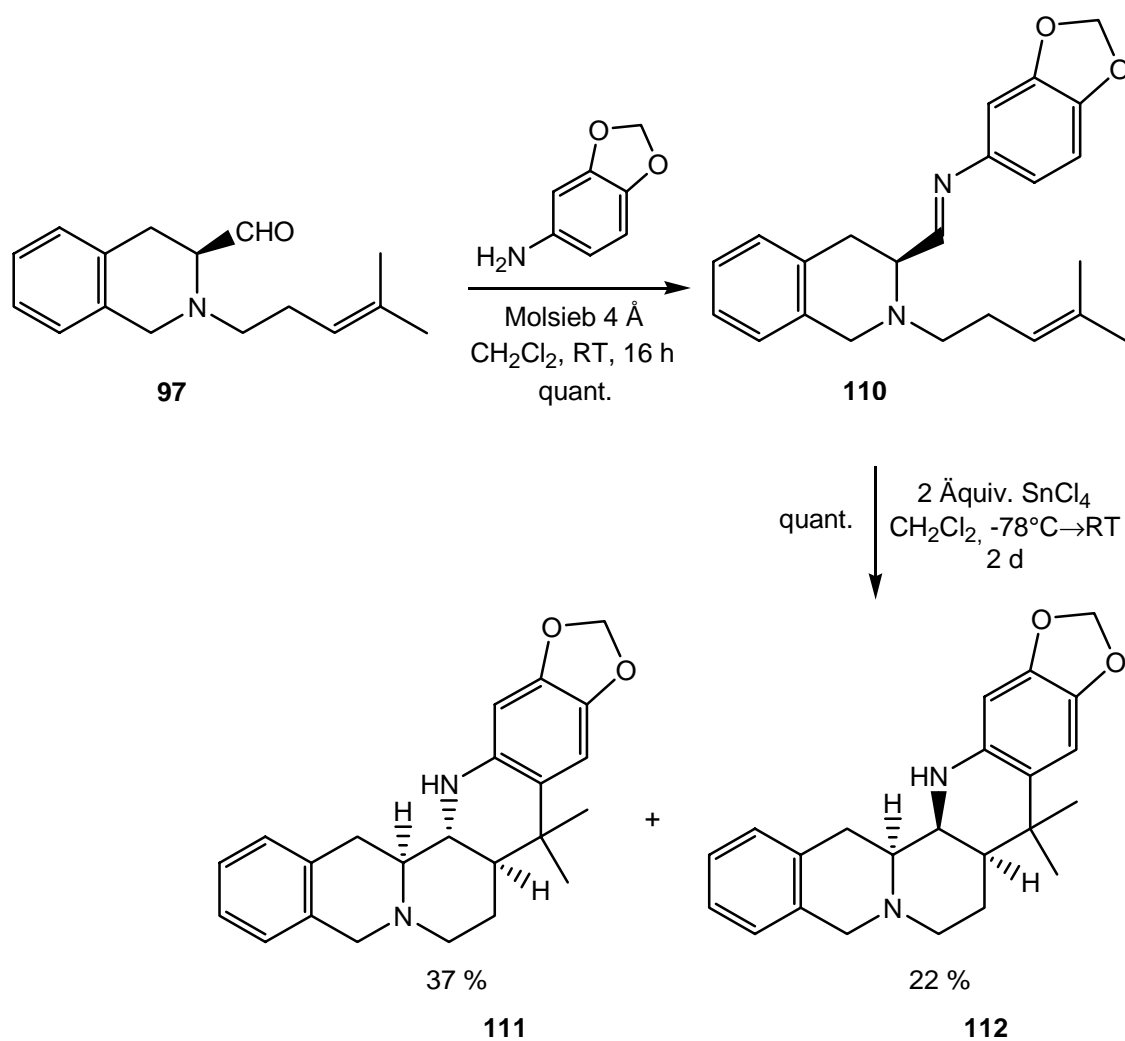
Tabelle 5 zeigt eine Gegenüberstellung der ¹H-NMR Daten des *all-cis* konfigurierten Esters **101** und des *all-trans* konfigurierten Esters **109**. Die Protonen 8a-H, 14a-H und 14b-H zeigen je nach Konfiguration charakteristische Kopplungen. Während das Signal des 14a-H Protons in der *all-cis* konfigurierten Verbindung **101** als Singulett vorliegt, beobachtet man bei der *all-trans* Verbindung **109** für das Proton 14a-H zwei große geminale Kopplungen zu 8a-H und 14b-H. Diese Kopplungskonstanten sind typisch für eine *trans* Anordnung. Im Einklang mit dieser Beobachtung zeigt auch das 8a-H Proton in der *all-cis* Verbindung **101** keine sichtbare Aufspaltung zu 14a-H und liegt nur als unzureichend aufgelöstes Dublett vor, während in der *all-trans* Verbindung **109** das Proton 8a-H ein dreifaches Dublett mit einer geminalen Kopplung von ³J = 10.6 Hz zu 14a-H aufweist. Das Proton 14b-H zeigt in beiden Verbindungen **101** und **109** eine Aufspaltung zu einem dreifachen Dublett. In der *all-cis* Verbindung **101** beobachtet man eine geminale Kopplung von ³J = 2.0 Hz zu 14a-H, während diese Kopplung in der *all-trans* Verbindung **109** ³J = 8.4 Hz beträgt.

Tabelle 5: Gegenüberstellung der ^1H -NMR Daten von (**101**) und (**109**)

<i>all-cis</i> Ester 101				<i>all-trans</i> Ester 109		
Proton	δ [ppm]	Aufspaltung	J [Hz]	δ [ppm]	Aufspaltung	J [Hz]
8a-H	1.51	d	12.6	1.65	ddd	12.2
						10.7
						3.2
14a-H	3.71	s	---	3.09	dd	10.7
						8.4
14b-H	2.57	ddd	11.4	2.32 - 2.25	ddd	10.6
			4.6			8.4
			2.0			4.3
15-H _a	3.22 - 3.12	m	---	3.24 - 3.16	dd	15.8
						4.4
15-H _b	2.84	dd	16.3	2.87	dd	15.8
			4.9			10.4

5.3.4 Synthese des *all-trans* konfigurierten Benzo[g]chinolino[2,3-*a*]chinolizidins (**111**)

Da die Röntgenstrukturanalyse des *all-trans* konfigurierten Benzo[g]chinolino[2,3-*a*]- chinolizidins **109** eine hohe Planarität aufwies und zudem eine weitere Untersuchung der Cyclisierungsreaktion mit Zinntetrachlorid von Interesse war, wurde die Reaktion mit einem modifizierten Imin wiederholt. Die Reaktion des Aldehyds **97** mit 3,4-(Dioxymethylen)anilin und anschließende Cyclisierung des Imins **110** führte zu einem Berberin-analogen Substitutionsmuster am Ring A (Schema 60).

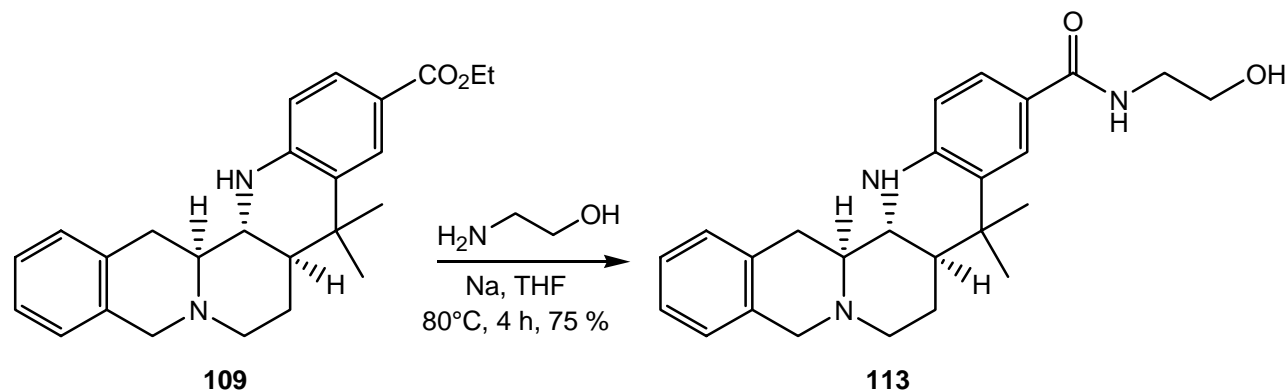


Schema 60

Allerdings verlief die Cyclisierung des Imins **110** in diesem Fall mit einer geringeren Stereoselektivität. So wurden neben 37 % des *all-trans* konfigurierten Benzo[*g*]chinolino-[2,3-*a*]chinolizidins **111** auch 22 % des *all-cis* konfigurierten Produktes **112** isoliert.

5.3.5 Umfunktionalisierung des Ethylesters (**109**)

Analog zum *all-cis* Säureamid **102** wurde das *all-trans* Säureamid **113** durch 4 h Erhitzen des Ethylester **109** unter Rückfluß mit Aminoethanol und Natrium in Tetrahydrofuran dargestellt (Schema 61).

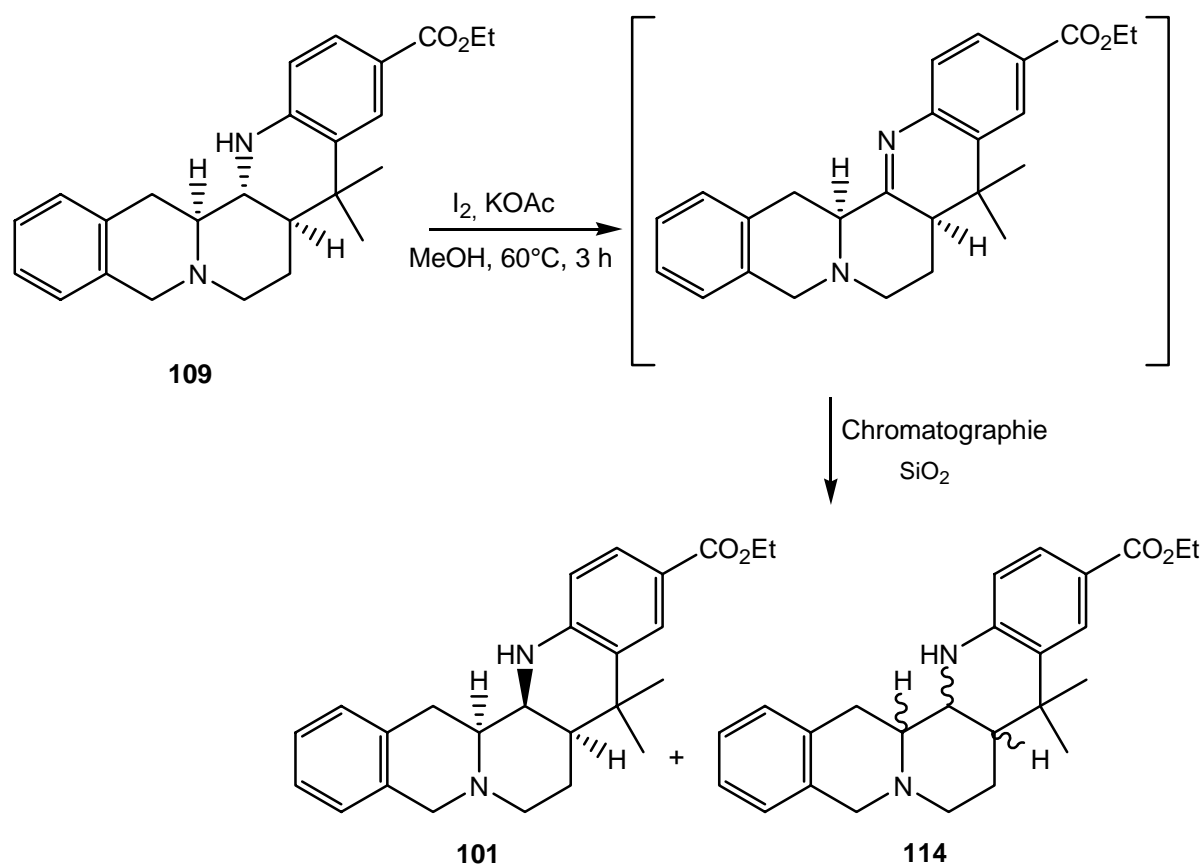


Schema 61

Nach Aufreinigen des Rohproduktes wurde die Verbindung **113** mit 75 % Ausbeute in Form eines weißen Feststoffes isoliert. Die Substanz **113** sollte nun im direkten Vergleich mit dem Säureamid **102** auf seine Komplexbildungsfähigkeiten mit DNA-Teilsträngen in NMR-Experimenten untersucht werden. Wie die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse von **109** belegen, weist die *all-trans* Konfiguration eine höhere Planarität auf und sollte somit eine verbesserte Wechselwirkung mit Oligonukleotiden ermöglichen.

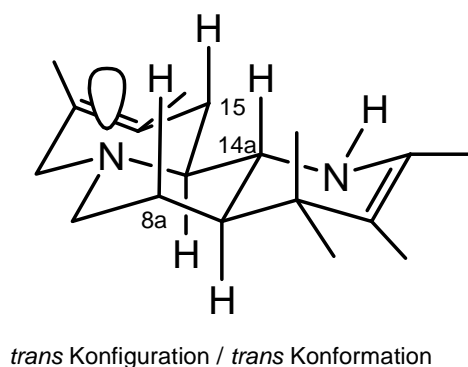
5.3.6 Dehydrierung des Ringes D von (**109**)

Durch die veränderte Konfiguration an C-14a sollte die Verbindung **109** nicht mehr in der Lage sein, nach der Oxidation zum Iminiumiodid die unerwünschte intramolekulare Cyclisierungsreaktion zum Aminoaldehyd einzugehen (Schema 58). Der *all-trans* konfigurierte Ester **109** wurde mit Iod und Kaliumacetat in abs. Methanol auf 60°C erhitzt (Schema 62). Nachdem mittels DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachweisbar war, wurde die Reaktion beendet und aufgearbeitet. Ein ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes lieferte keine hinreichende Information über das erwartete Reaktionsprodukt. Nach einer chromatographischen Aufreinigung des Rohproduktes an Kieselgel wurde mit einer Ausbeute von 50 % ein gelblicher Feststoff isoliert. Anhand der analytischen und spektroskopischen Daten wurde dieser Feststoff als der *all-cis* konfigurierte Ester **101** identifiziert. In einer kleinen Nebenfraktion wurde ferner eine Substanz **114** mit identischem Molekülionpeak und ähnlichem Fragmentierungsmuster wie bei dem *all-cis* Ester **101** und *all-trans* Ester **109** isoliert.



Schema 62

Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass während der Reaktion eine C=N Doppelbindung im Ring B zwischen dem Stickstoffatom und C-14a gebildet wurde. Geht man davon aus, dass auch für den *all-trans* konfigurierten Ester **109** eine *trans*-Konformation des Chinolizidin-Gerüsts thermodynamisch am günstigsten ist, so könnte ein Angriff des voluminösen Iods durch *1,3-axiale* Abstoßungen mit den Protonen 8-H_a, 14a-H und 15-H_a stark behindert sein (Schema 63).



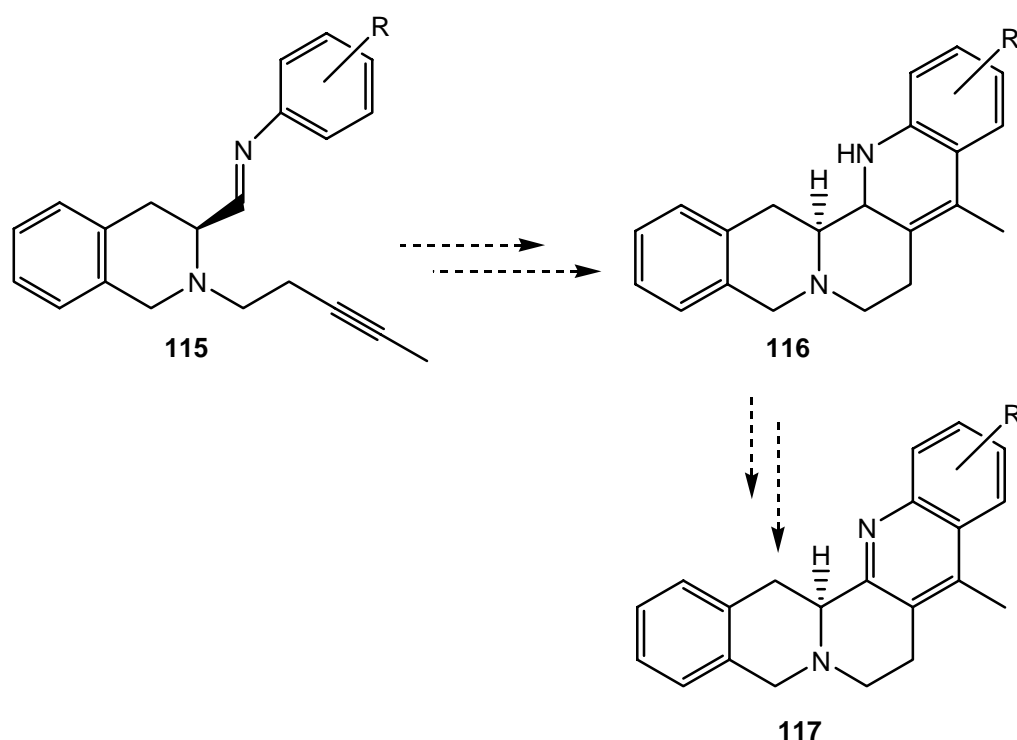
Schema 63

Da durch die geänderte Konfiguration an C-14a ebenfalls eine Eliminierung eines zu einem Stickstoffatom *trans*-ständigen Protons möglich ist, ist diese Reaktion offensichtlich sterisch und thermodynamisch gegenüber der Eliminierung aus der *cis*-Konformation des Chinolizidins bevorzugt. Die C=N Doppelbindung ist jedoch unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil und wird wieder reduziert, wobei der stabilere *all-cis* konfigurierte Ester **101** zurückgebildet wird. Das in der Nebenfraktion isolierte **114** entsteht durch Tautomerisierung über C-8a und C-14b.

5.4 Synthese funktionalisierter 5,7,8,15-Tetrahydrobenzo[*g*]chinolino-[2,3-*a*]chinolizidine

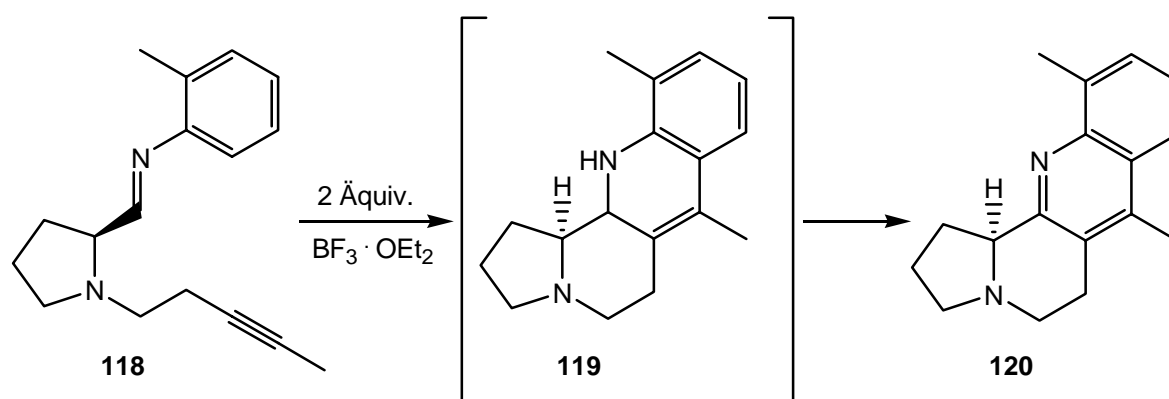
5.4.1 Vorbemerkungen

Wie die Ergebnisse der Oxidationsversuche der *all-cis* und *all-trans* konfigurierten Ethylester **101** und **109** gezeigt haben, ist die Dehydrierung der Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine äußerst problematisch und die Einführung einer positiv geladenen Iminium-Struktur in das Molekülgerüst nicht ohne weiteres möglich. Unter diesen Umständen erschien eine Modifikation der Cyclisierungsvorläufer notwendig. Wird für die Cyclisierungssequenz ein alkin-substituiertes Tetrahydroisochinolin **115** eingesetzt (Schema 64), so sollte die Synthese eines Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidins **117** möglich sein, das einen vollständig aromatisierten Ring B enthält.



Schema 64

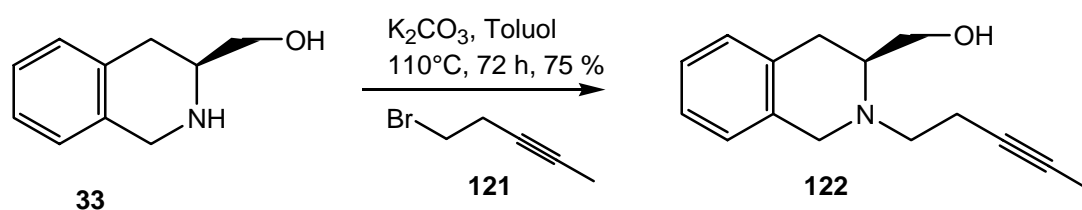
Das Molekülgerüst von **117** vereinigt mehrere Vorteile. Zum einen liegt keine Iminogruppe vor, die Nebenreaktionen im Verlaufe der Iodoxidation zum Iminiumiodid eingehen kann, zum anderen wird durch den aromatisierten Ring B die Planarität des Moleküls erhöht. *Linkert* konnte bei der Cyclisierung von **118** bereits die spontane Aromatisierung des Cyclisierungsproduktes **119** zu **120** beobachten (Schema 65).^[46]



Schema 65

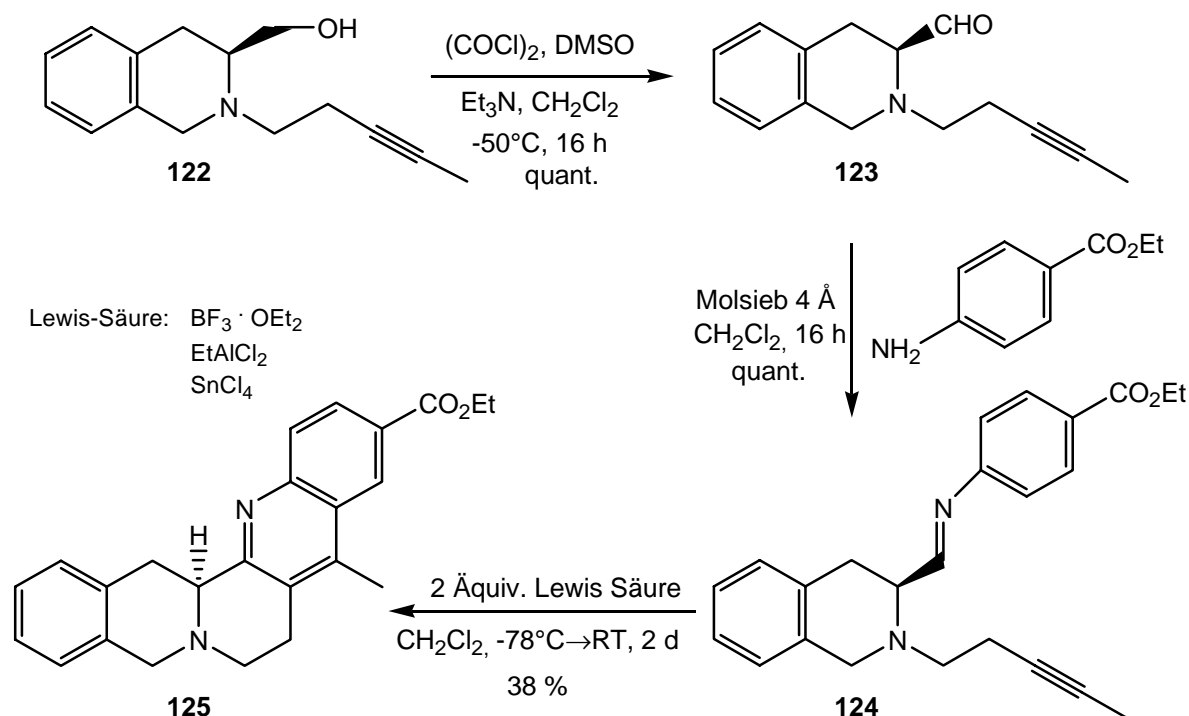
5.4.2 Synthese von 5,7,8,15-Tetrahydrobenzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidinen

Das für die Cyclisierung benötigte (3*S*)-*N*-(3-Pentynyl)-3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **122** wurde durch Alkylierung von (3*S*)-3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **33** mit 1-Brom-3-pentin **121** unter Zusatz von Kaliumcarbonat in Toluol nach 72 h Erhitzen unter Rückfluß mit 75 %iger Ausbeute als gelbes Öl hergestellt (Schema 66).



Schema 66

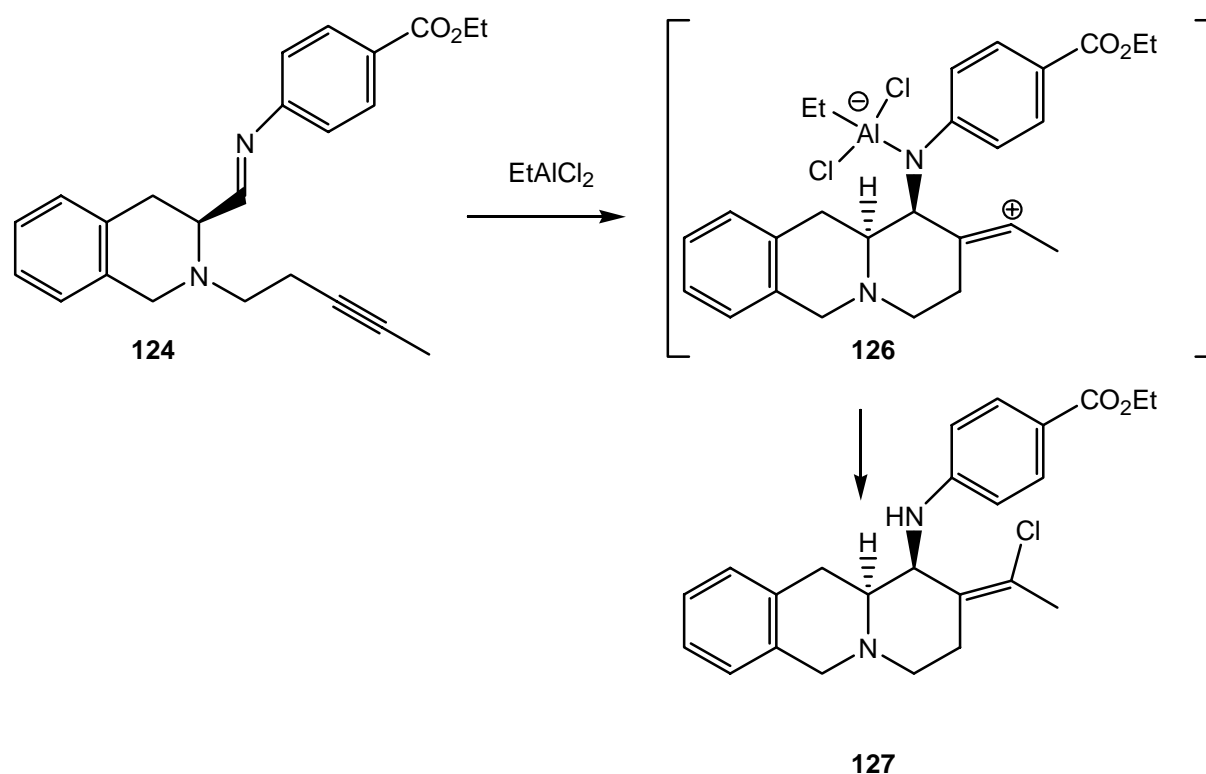
Der *N*-alkylierte Alkohol **122** wurde mittels *Swern*-Oxidation quantitativ in den Aldehyd **123** überführt. Dieser wurde sofort mit 4-Aminobenzoessäureethylester in Gegenwart von Molsieb 4 Å zum Imin **124** umgesetzt, das ohne Aufarbeitungsschritte durch Zusatz von 2 Äquiv. Lewis-Säure bei -78°C zum Heterocyclus **125** cyclisiert wurde (Schema 67).



Schema 67

Die Cyclisierung des Imins **124** zu **125** wurde mit den Lewis-Säuren Bortrifluorid-Etherat, Ethylaluminiumdichlorid und Zinntetrachlorid unter jeweils identischen Reaktionsbedingun-

gen untersucht. Während bei der Verwendung von Bortrifluorid-Etherat das erwartete Cyclisierungsprodukt **125** in einer Ausbeute von 38 % als gelber Feststoff isoliert werden konnte, wurden bei der Reaktion mit Zinntetrachlorid gaschromatographisch neben dem Produkt **125** noch zwei Nebenprodukte mit ähnlicher Retentionszeit indiziert. Mit Ethylaluminiumdichlorid schließlich zeigte die gaschromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches nur die Bildung der bei der Zinntetrachlorid-Cyclisierung beobachteten Nebenprodukte. Die GC-MS-Untersuchungen der Nebenprodukte aus den Cyclisierungen mit Zinntetrachlorid und Ethylaluminiumdichlorid zeigten jeweils einen Molekülion-Peak, der um 36 Masseneinheiten über dem Molekülionpeak des erwarteten Produktes **125** lag. Das sehr ähnliche Fragmentierungsmuster und ein für Chlorverbindungen charakteristisches Isotopenmuster des Molekülionpeaks lassen auf zwei isomere Verbindungen schließen, die durch Anlagerung von Chlorwasserstoff nach der Imino-En-Cyclisierung entstanden sind. Eine genaue Untersuchung der Bortrifluorid-Etherat-Cyclisierung mittels GC-MS zeigte ebenfalls in Spuren die Bildung von isomeren Nebenprodukten mit einer erhöhten Massenzahl. Der Molekülion-Peak lag um 20 Masseneinheiten über dem des Produktes **125**. Dies entspricht einer Anlagerung von Fluorwasserstoff nach der Imino-En-Cyclisierung.

**Schema 68**

Durch präparative HPLC konnte eines der Nebenprodukte aus der Cyclisierung mit Ethylaluminiumdichlorid isoliert und die Struktur **127** mit NMR-Experimenten aufgeklärt werden.

5.4.3 Struktur- und Konfigurationsbestimmung des Cyclisierungsproduktes (**125**)

Die Strukturaufklärung von **125** gelang durch NMR-Experimente. Die Zuordnung der ^{13}C - und ^1H -NMR Signale gelang vollständig durch C,H-Korrelationsexperimente. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt bei 142.9 und 160.4 ppm die Signale der quartären C-Atome C-9a und C-14a. Das quartäre Atom C-8a ist aufgrund von Signalüberlappungen nicht eindeutig zuzuordnen. Die benzylichen Protonen an C-5 ergeben jeweils ein Dublett bei 4.14 und 3.81 ppm mit einer geminalen Kopplung $^2J = 14.8$ Hz. Das Ringproton 7- H_a spaltet zu einem dreifachen Dublett bei 3.35 ppm auf. Es zeigt eine geminale Kopplung $^2J = 14.8$ Hz zu dem Proton 7- H_b und zwei vicinale Kopplungen zu den benachbarten Protonen 8-H mit $^3J = 5.8$ Hz und $^3J = 2.1$ Hz. Das Proton 7- H_b zeigt bei 2.71 ppm ebenfalls ein dreifaches Dublett, das neben der geminalen Kopplung zu 7- H_a vicinale Kopplungen von $^3J = 11.6$ Hz und $^3J = 3.9$ Hz zu den Protonen 8- H_a und 8- H_b aufweist. Die Protonen 8- H_a und 8- H_b zeigen ein dreifaches Dublett bei 3.23 ppm bzw. ein Multiplett bei 3.05 - 3.01 ppm. Die geminale Kopplung der Protonen beträgt $^2J = 16.6$ Hz. Das Brückenkopf H-Atom an C-14b zeigt ein doppeltes Dublett bei 3.93 ppm. Es weist eine vicinale Kopplungskonstante von $^3J = 10.8$ Hz mit dem benachbarten 15- H_b und von $^3J = 4.2$ Hz mit 15- H_a auf. Das Proton 15- H_a zeigt ein doppeltes Dublett bei 3.93 ppm. Neben der vicinalen Kopplung zu 14b-H ergibt sich eine geminale Kopplung von $^2J = 16.4$ Hz zu dem 15- H_b Proton, das ein Dublett vom Dublett bei 2.93 ppm aufweist. Die Struktur und Konfiguration der Verbindung **125** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden.

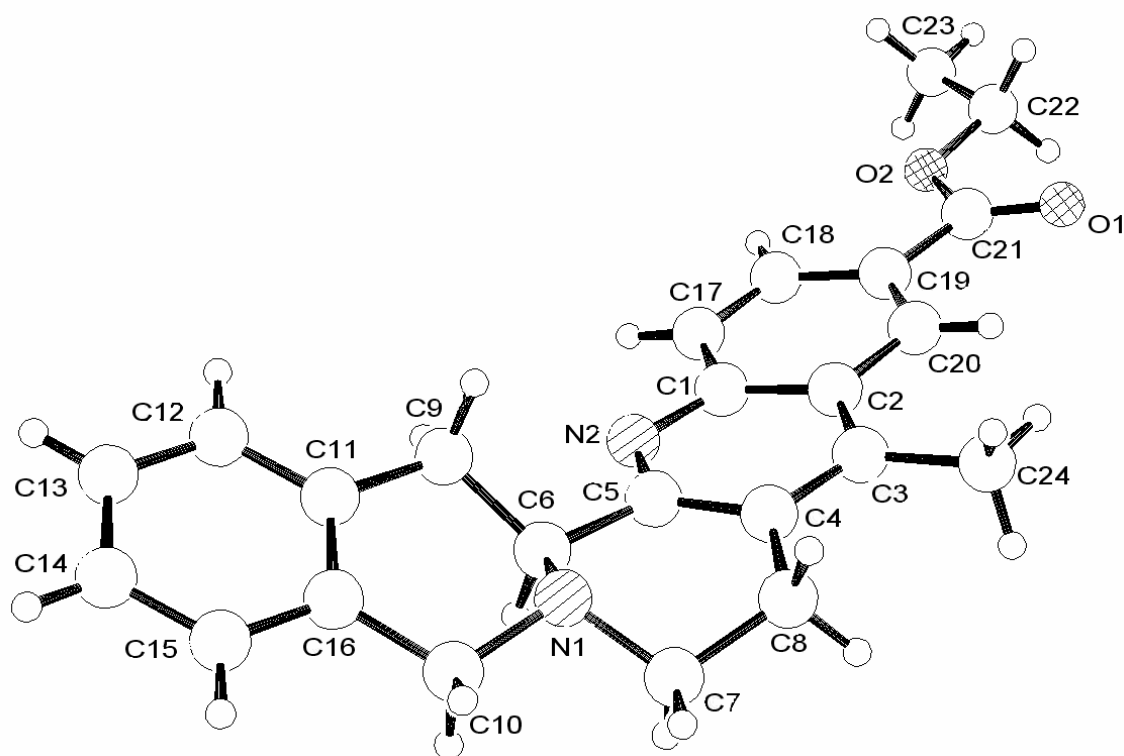


Abbildung 2: Röntgenstrukturanalyse von (125)

Tabelle 6: Ausgewählte Daten zur Röntgenstrukturanalyse von (125)

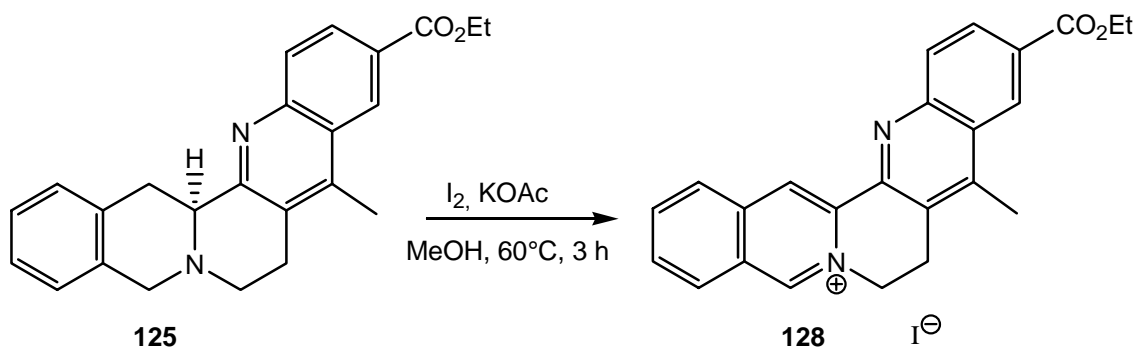
Bruttoformel:	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	Kristallsystem:	orthorhombisch
Molekulargewicht:	372.45 g/mol	Raumgruppe:	P2(1)2(1)2(1)
Dichte (berechnet):	1.241 g · cm ⁻³	Absorptionskoeffizient:	0.628 mm ⁻¹
Gitterparameter:	a = 6.4475(5) Å	Wellenlänge:	1.54178 Å
	b = 12.8940(12) Å	Gesamtzahl Reflexe:	2594
	c = 23.978(2) Å	Unabhängige Reflexe:	2164
	α = 90.00°	R _{int} :	0.0297
	β = 90.00°	Kristallformat:	0.7 × 0.7 × 0.4 mm
	γ = 90.00°	Kristallfarbe, -habitus	Orange, Block
		F(000)	792
		Moleküle pro Zelle:	Z = 4

5.4.4 Struktur- und Konfigurationsbestimmung des Nebenproduktes (127)

Die Strukturaufklärung von **127** gelang durch ^{13}C - und ^1H -NMR Experimente. Eine genaue Zuordnung aller Signale erfolgte durch C,H-Korrelationsexperimente. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt bei 150.4 ppm das Signal des quartären C-Atoms C-1'. Die C-Atome C-3' und C-5' sowie C-2' und C-6' ergeben jeweils überlappende Signale bei 131.5 beziehungsweise 112.3 ppm. Das quartäre C-Atom C-4' zeigt ein Signal bei 119.0 ppm. Bei 129.0 ppm beobachtet man ein quartäres C-Atom, das der Ringposition C-2 zugeordnet werden kann. Das Signal des quartären C-Atoms C-1'' findet sich bei 126.9 ppm. Das Methinkohlenstoffatom an der Position C-1 zeigt ein Signal bei 53.6 ppm, die weiteren Ringkohlenstoffatome C-3 und C-4 beobachtet man bei 26.9 ppm und 46.2 ppm. Das C-Atom C-11a am Brückenkopf zeigt ein Signal bei 58.3 ppm. Das ^1H -NMR Spektrum liefert eindeutige Hinweise auf einen 1,4-substituierten Benzolring. Die aromatischen Protonen 3'-H und 5'-H zeigen ein Multiplett bei 7.89 - 7.86 ppm. Die Protonen 2'-H und 6'-H liegen bei 6.57 - 6.54 ppm und spalten ebenfalls zu einem Multiplett auf. Das Imino-Proton ergibt ein Dublett mit einer Kopplung $^3J = 8.5\text{ Hz}$ zu 1-H. Das Proton 1-H zeigt ein unzureichend aufgelöstes Multiplett bei 4.31 – 4.28 ppm. Die benzyllischen Protonen 6-H_a und 6-H_b ergeben jeweils ein Dublett bei 4.26 und 3.71 ppm mit einer geminalen Kopplung von $^2J = 16.8\text{ Hz}$. Das Brückenkopfproton 11a-H spaltet zu einem dreifachen Dublett bei 3.49 ppm mit vicinalen Kopplungen $^3J = 12.4\text{ Hz}$ zu 11-H_a, $^3J = 5.0\text{ Hz}$ zu 11-H_b und $^3J = 2.4\text{ Hz}$ zu 1-H auf. Die Protonen 11-H_a und 11-H_b zeigen jeweils ein Dublett vom Dublett bei 2.91 und 2.48 ppm mit einer geminalen Kopplung $^2J = 16.8\text{ Hz}$. Für die Ringprotonen 3-H_a und 3-H_b ergeben sich Multipletts bei 2.82 - 2.77 ppm und 2.39 - 2.31, ebenso für die 4-H Protonen bei 2.39 - 2.31 ppm. Die Methylprotonen an C-2'' zeigen ein Dublett mit und $^5J = 2.4\text{ Hz}$. Eine Zuordnung der Konfiguration erfolgte mit NOE-Experimenten. Die Konfiguration an C-11a ergibt sich aus dem Edukt. Die kleine vicinale Kopplung $^3J = 2.4\text{ Hz}$ zwischen 1-H und 11a-H deutet auf eine *cis* Anordnung der Protonen zueinander hin.

5.4.5 Dehydrierung des Ringes D von (125)

Nach der Aromatisierung des Ringes B der Verbindung **125** sollte eine Dehydrierung des Ringes D zum Iminiumiodid nunmehr möglich sein (Schema 69). Hierzu wurde der Heterocycclus **125** mit Iod und Kaliumacetat in abs. Methanol 3 h unter Rückfluß erhitzt.



Schema 69

Nach Aufarbeiten der Reaktion und einer chromatographischen Reinigung des Rohproduktes wurde ein oranger, schwerlöslicher Feststoff in 70 %iger Ausbeute erhalten.

5.4.6 Strukturbestimmung von (128)

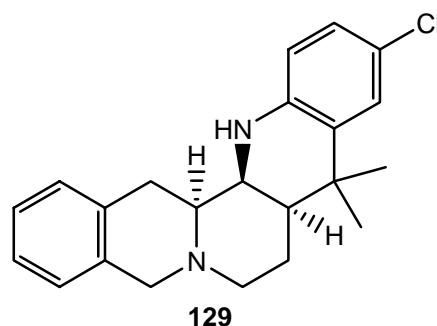
Die Aufklärung der Struktur vom Iminiumiodid **128** gelang durch ^1H -NMR-Experimente. Im ^1H -NMR-Spektrum ist das Signal des Iminium-Protons als Singulett bei 9.76 ppm zu erkennen. Das Proton 15-H zeigt ebenfalls ein Singulett bei 9.41 ppm. Das Signal des Protons 10-H ergibt ein Dublett bei 9.06 ppm mit $^4J = 1.1$ Hz. Das Proton 13-H zeigt ein Dublett bei 8.63 ppm mit einer Kopplung von $^3J = 8.1$ Hz zu dem Proton 12-H bei 8.40 ppm. Das Signal des Protons 4-H spaltet zu einem Dublett mit $^3J = 8.9$ Hz bei 8.46 ppm auf. Die Protonen 2-H und 3-H zeigen ein Multipllett bei 8.30 – 8.26 ppm. Das Signal des Protons 1-H ergibt ebenfalls ein Multipllett bei 8.16 – 8.14 ppm. Die Methylenprotonen 7-H zeigen ein breites, nicht aufgelöstes Singulett bei 5.11 ppm. Die Protonen 8-H ergeben ebenfalls ein breites, nicht aufgelöstes Singulett bei 3.68 ppm.

6. Untersuchung der Wechselwirkung von Benzo[g]chinolino[2,3-a]chinolizidinen mit DNA-Fragmenten

6.1 Vorbemerkungen

Mit der Entdeckung von Camptothecin und dessen synthetischen Analoga als neuartige Verbindungen zur Bekämpfung von menschlichen Tumorzellen hat das Interesse an Substanzen, die als Topoisomerase I Hemmer wirken können, stark zugenommen.^[47] Obwohl die Funktion der Topoisomerasen I und II im Replikationsmechanismus der DNA lange bekannt ist, ist der genaue Mechanismus von Substanzen, die die Funktion der Topoisomerase I einschränken,

nicht völlig aufgeklärt.^[48a-c] Gerade für die Entwicklung von neuen Leitstrukturen ist der genaue Wirkungsmechanismus allerdings von großer Bedeutung. Sowohl Topoisomerase I als auch Topoisomerase II sind am Replikationsmechanismus der DNA beteiligt. Ihre Hauptfunktion liegt in der Stabilisierung der DNA-Struktur in der Nähe der Replikationsgabel während des Vervielfältigungsprozesses. Beide Topoisomerasen brechen die DNA kurzzeitig auf, um den Abtransport des neu replizierten Stranges zu ermöglichen und so einer Verknotung der DNA vorzubeugen. Topoisomerase I bricht hierfür einen Teilstrang auf, während Topoisomerase II zwei Stränge temporär durchtrennt. Diese sogenannte "breaking-rejoining reaction" durchläuft mehrere Stadien, wobei der Bildung des Komplexes ("cleavable complex") zwischen der Topoisomerase und der DNA eine Schlüsselfunktion zukommt.^[49] Dieser Komplex wird als der Hauptangriffspunkt für Topoisomerase hemmende Substanzen angesehen. Durch eine anhaltende Stabilisierung dieses Komplexes kann der Replikationsvorgang vollständig zum Erliegen gebracht werden, da die DNA-Brüche der Topoisomerase nicht mehr geschlossen werden. Für die Stabilisierung des "cleavable complex" werden mehrere Wirkmechanismen diskutiert. So wird für Distamycin A oder Netropsin eine Anbindung an die kleine Furche der DNA angenommen^[50], während Benzophenanthridin-Alkaloide^[51] und Indolcarbazole^[52] in die DNA interkalieren. Die ersten Verbindungen der Benzo[g]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine zeigten bei der Untersuchung der cytotoxischen *in vitro* Aktivität gegenüber den menschlichen Glioblastomzelllinien A-172 bzw. T98G und der Medulloblastomzelllinie D283 Med eine vielversprechende Wirkung. Die Chlorverbindung **129** erreichte in den Untersuchungen LC₅₀-Werte von 8 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ gegenüber der Medulloblastomzelllinie D283 Med.^[53]



Schema 70

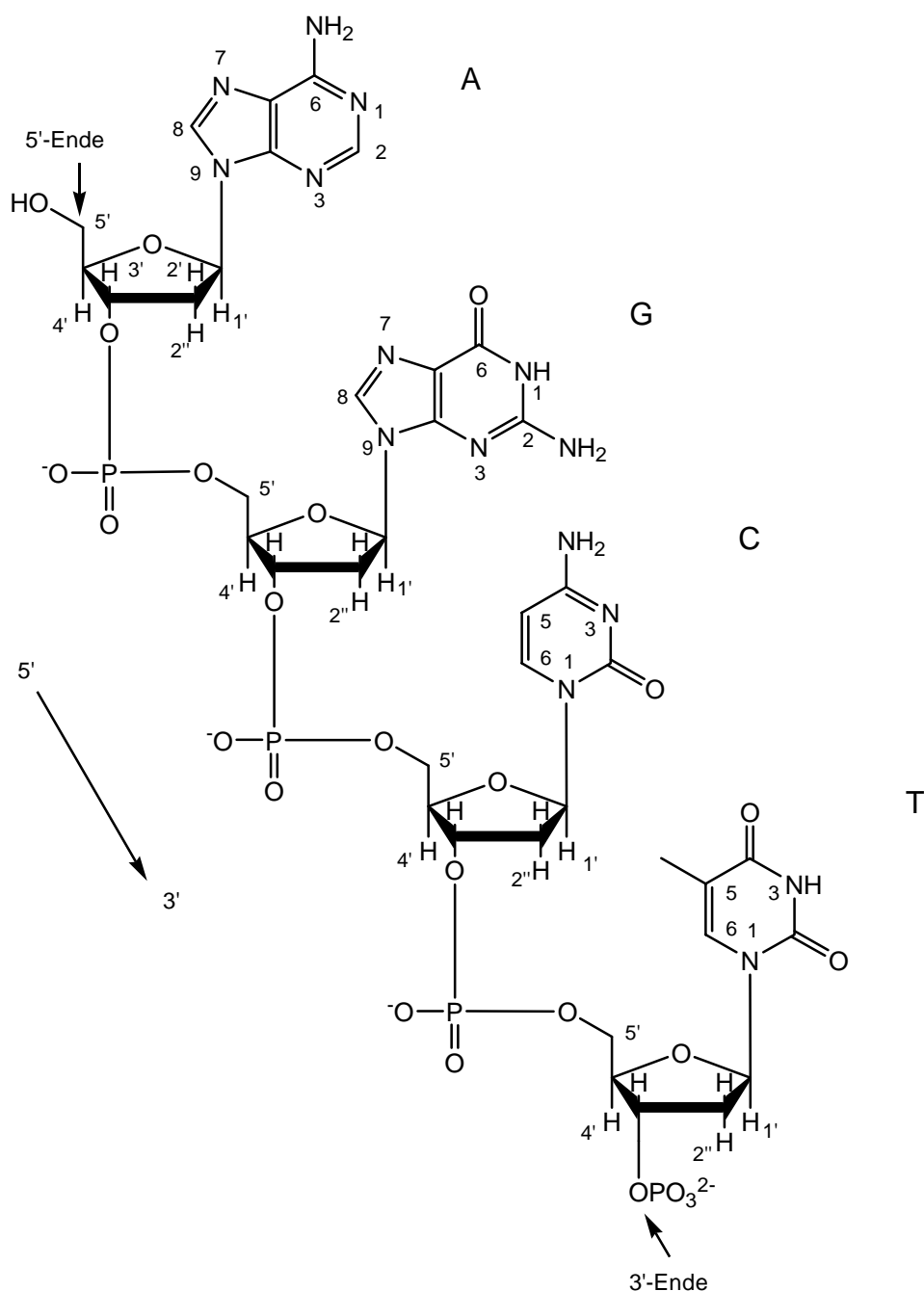
Der Wirkungsmechanismus der Benzo[g]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine konnte bisher aufgrund der schlechten Löslichkeit der Substanzen in den dafür notwendigen Medien nur unzureichend untersucht werden. Allerdings läßt sich eine Wechselwirkung der Substanzen mit der kleinen Furche der DNA vermuten. Diese Art der Wechselwirkung wurde bereits für das

strukturverwandte und als starker Topoisomerase-I Hemmer bekannte Berberin postuliert und konnte durch NMR-Experimente bestätigt werden. *Mazzini*^[14] konnte mittels ¹H- und ³¹P-NMR-Spektren sowie UV-Messungen die Wechselwirkung zwischen Berberin und den als Doppelhelix vorliegenden Oligonukleotiden d(AAGAATTCTT)₂, d(GCGATCGC)₂, d(CGTATACG)₂, d(CGTACG)₂, 5'-d(ACCTTTTGTGATGT)-3'/5(ACATCAAAAAGGT)-3' klassifizieren. So konnte durch 2D NOE-Experimente die Struktur des Berberin-d(AAGAATTCTT)₂ Komplexes abgeleitet werden, in dem das Berberinmolekül in der kleinen Furche der Doppelhelix auf der Höhe der Basenpaare A₄-T₇ und A₅-T₆ andockt. Mit dem in der Wasserlöslichkeit wesentlich verbesserten Säureamid **102** (Schema 52) sollten nun die ersten Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus zwischen Benzo[g]chinolino[2,3-*a*]-chinolizidinen und DNA-Teilsträngen durchgeführt werden. Wird eine Anlagerung an die kleine Furche der DNA-Helix bestätigt, könnten sich auch die Benzo[g]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine als potentielle DNA-Topoisomerase-I Hemmer erweisen.

6.2 NMR-Untersuchungen von (102) – DNA-Oligonukleotid Komplexen

Um Aussagen über die Spezifität der Wechselwirkungen machen zu können, wurde die Verbindung **102** mit den Oligomeren d(AAGGAATTCCTT)₂ (A₂T₂) als Modellverbindung für eine AT-reiche Sequenz und d(CGTACG)₂ als Modellverbindung für eine CG-reiche Sequenz vermessen. Zur Vorbereitung der NMR-Experimente wurden die Oligonukleotide in D₂O und H₂O-D₂O (90:10) gelöst. Zur Stabilisierung der Doppelhelix wurde eine geringe Menge NaCl (0.02 M) zugegeben und der pH-Wert der Lösung auf 5.8 eingestellt. Die meßfertigen Lösungen hatten eine Konzentration von 1-3 mmol·l⁻¹. Das Säureamid **102** wurde in deuteriertem DMSO gelöst und als 12 mM Lösung zu der Lösung der Oligonukleotide zutitriert. In einem ersten Schritt wurden die chemischen Verschiebungen von **102** und der Oligonukleotide in reiner Lösung vermessen. Die Zuordnung der ¹H-Signale erfolgte durch NOESY-, ROESY- und TOCSY-Experimente. Für die Ableitung eines Wechselwirkungsmodells ist die genaue Zuordnung der Protonensignale im Oligonukleotid von essentieller Bedeutung. Die Zuordnung erfolgte nach standardisierten Methoden für die Analyse von Doppelstrang-Oligonukleotiden in der B-DNA Form.^[54] Mit TOCSY Experimenten lassen sich die Signale der 5-Methyl und 6-H Protonen des Thymidins sowie die 5-H und 6-H Protonen des Cytidins ermitteln. Die Signale der 3'-H-Protonen wurden durch TOCSY mit 2'-H und 2''-H festgelegt. Die 2-H Protonen von Adenin können durch NOE-Effekte mit dem Imino NH-Proton des entsprechenden AT-Basenpaares identifiziert werden. Bei dem Oligonukleotid A₂T₂ kann das Imino NH-Proton des Guanins durch NOE Signale mit den Aminoprotonen des komplementären

Cytidins zugeordnet werden. Diese wiederum werden durch NOE-Effekte mit dem 5-H der Base zugeordnet. Die Iminoprotonen der Basenpaare A₄T₇ und A₅T₆ können durch NOE-Effekte mit den Iminoprotonen der Basen G₃ beziehungsweise A₄ zugeordnet werden. Die Signale der Iminoprotonen an den Strangenden können nicht beobachtet werden, da hier H/D Austauschprozesse mit dem Lösungsmittel auftreten. Die Basensequenz innerhalb des Oligonukleotidstranges kann durch NOESY Experimente bestimmt werden. Hierbei werden NOE-Effekte zwischen den aromatischen Protonen der Basen und den Protonen der Ribose des 5'-verknüpften Nachbarnukleotids untersucht (Schema 71). Im Strang aufeinanderfolgende Basen weisen NOE-Effekte zwischen dem 5-H des Cytosins, den 5-Methyl Protonen des Thymidins oder dem 8-H des Adenins und Guanins und dem 1'-H, 2'-H sowie dem 2''-H Proton des nachfolgenden Ribosebausteines auf. Der erste und letzte Nukleotidbaustein einer Sequenz läßt sich durch das Fehlen der entsprechenden NOE-Effekte mit einem benachbarten Nukleotid also leicht ermitteln.



Schema 71

Bei der Zugabe von **102** zu dem Oligonukleotid A₂T₂ beobachtet man im ¹H-NMR Spektrum für die Protonen von **102** Signale der gebundenen und ungebundenen Moleküle im schnellen Austausch (Abbildung 3). Durch die Wechselwirkung der Protonen von **102** mit denen des Oligonukleotids beobachtet man eine Veränderung der chemischen Verschiebung der Protonensignale. Tabelle 7 zeigt diese Änderungen in den chemischen Verschiebungen von **102**. Bei der Zugabe zu dem CG-reichen Oligonukleotid 'CG' konnte keine signifikante Änderung der chemischen Verschiebung beobachtet werden.

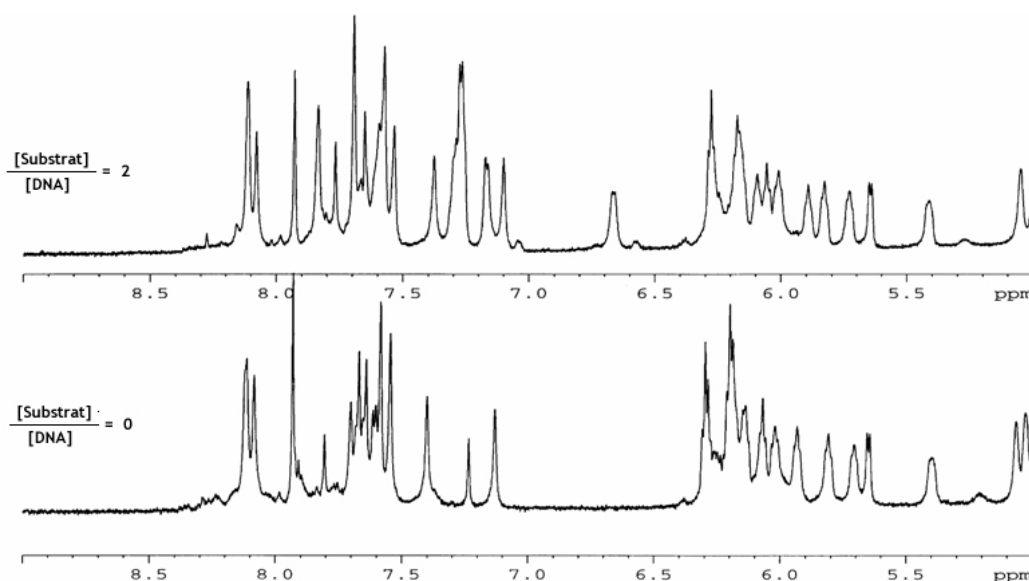
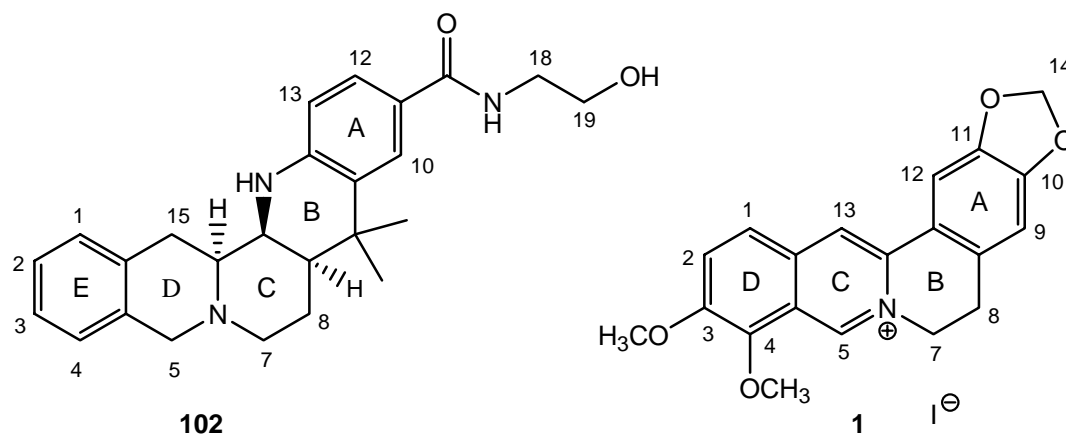


Abbildung 3

Tabelle 7: Änderung der chem. Verschiebung von (**102**) und Berberin (**1**) in Lösung mit A₂T₂ und CG

102	"CG"	A ₂ T ₂	Berberin	"CG"	A ₂ T ₂
1-H, 2-H, 3-H		-0.07	1-H	-0.38	-0.38
4-H		-0.02	2-H	-0.22	-0.20
5-H		-0.27	5-H	-0.34	-0.29
7-H		> 0.02	7-H	-0.19	-0.17
8-H		-0.05	8-H	-0.24	-0.24
8a-H		-0.15	9-H	-0.38	-0.38
16-H	für alle	-0.05	12-H	-0.50	-0.54
17-H	Signale	-0.08	13-H	-0.49	-0.55
10-H	< 0.02	-0.08	14-H	-0.12	-0.13
12-H		-0.09	15-H	-0.19	-0.15
13-H		-0.08	16-H	-0.13	-0.13
14a-H		> 0.02			
14b-H		-0.07			
15-H		-0.05			

Bei der Zugabe zu dem A₂T₂ Oligomer sind schwache Änderungen in den chemischen Verschiebungen zu beobachten. Die Protonen 5-H und 8a-H zeigen deutliche Verschiebungen und liegen damit in einem Bereich, wie er für die Protonen von Berberin beobachtet wurde.



Schema 72

Die Interpretation der Änderung in den chemischen Verschiebungen der Protonen ist schwierig und sollte für sich alleine betrachtet nicht zu einer Beurteilung einer Substrat-Oligonukleotid Wechselwirkung herangezogen werden. Allgemein beruht eine Änderung der chemischen Verschiebung eines Protonensignals auf der Summe von spezifischen und unspezifischen ionischen Wechselwirkungen. So können die beobachteten $\Delta\delta$ -Werte bei Berberin auf eine Wechselwirkung des positiv geladenen Moleküls mit der negativ geladenen Oberfläche des Oligonukleotids zurückgeführt werden.^[14] Allerdings können gerade bei der Interkalation in die DNA oder der Anbindung an die kleine Furche der DNA zusätzliche elektrostatische Effekte auf die Änderung der chemischen Verschiebung einwirken. Diese Effekte können jedoch auch ein umgekehrtes Vorzeichen haben. Die Betrachtung der gemittelten $\Delta\delta$ -Werte ermöglicht also keine verlässliche Aussage über Art und Ausmaß einer Wechselwirkung zwischen dem Substrat und dem Oligonukleotid.

Für eine genaue Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Substrat und Oligonukleotid wurden daher 2D-NOESY Spektren aufgenommen. Die quantitative Analyse der NOE-Effekte ermöglicht genaue Aussagen über spezifische Wechselwirkungen zwischen Protonen des Substrates und Protonen des DNA-Stranges. Hierzu ist eine genaue Zuordnung der Signale des Oligonukleotids unerlässlich. Tabelle 8 zeigt die experimentell bestimmten NOE-Effekte zwischen den Protonen von **102** und dem Oligonukleotid A₂T₂. Durch eine quantitative

Bestimmung des NOE-Effektes kann dieser in intermolekulare Protonenabstände umgerechnet werden.

Tabelle 8: Intermolekulare NOE-Effekte und Protonenabstände im Komplex von (**102**) mit dem Oligonukleotid d(AAGAATTCTT)₂

Proton von 102	Proton des Nukleotids	Abstand [\AA]
3-H	2-H Base A ₅	2.97
3-H	2-H Base A ₄	4.90
3-H	4'-H Base A ₄	5.07
3-H	4'-H Base A ₅	4.21
4-H	2''-H Base A ₅	5.20

Die aromatischen Ringprotonen 3-H und 4-H von **102** zeigen NOE-Effekte mit dem aromatischen Proton 2-H und den Ribose Protonen 4'-H der Basen A₄ und A₅. Diese befinden sich in der kleinen Furche des DNA Stranges. Auf Basis der experimentellen NOE-Daten wurde ein dreidimensionales Strukturmodell entwickelt. Ein Modell des freien Oligonukleotids wurde unter Verwendung von Standardbindungsängen und -winkeln für die B-DNA Konformation aufgebaut und rechnerisch einer Energieminimierung mit dem AMBER-Kraftfeld unterzogen. In dieses Modell wurde **102** unter Berücksichtigung der Bindungsabstände aus den NOE-Experimenten manuell angedockt. Dieser Substrat-Oligonukleotid-Komplex wurde einer Energieminimierung und anschließend einer molekulardynamischen Berechnung mit dem AMBER-Kraftfeld unterzogen. Für diese Berechnung wurden die Parameter der Bindungsabstände aus den NOE-Experimenten festgelegt. Auf diese Weise erhält man ein verfeinertes Modell des Komplexes und der Wechselwirkung zwischen Substrat und DNA. Wie aus Abbildung 4 ersichtlich, bindet **102** an der kleinen Furche der Doppelhelix des Oligonukleotids A₂T₂ auf Höhe der Basen A₄ – T₇ und A₅ – T₆ an. Der Ring D des Moleküls liegt in Richtung der kleinen Furche, während die Ringe A und B aus der Sphäre der Doppelhelix herausragen. Die *all-cis* Konformation führt zu einer starken Verwinkelung von **102** und scheint ein tieferes Einlagern in die kleine Furche zu blockieren. Generell ist aber die gleiche Ausrichtung von **102** zu der kleinen Furche hin wie bei Berberin zu beobachten. Auch bei Berberin liegt der Ring A außerhalb der Doppelhelix.

Das Potential von Verbindungen des Typs **102** als mögliche "minor groove binder" wird durch ein weiteres Experiment erhärtet. So konnte bei NOE-Experimenten mit der "CG" angereicherten Sequenz d(CGTACG)₂ keinerlei Kontakt mit der kleinen Furche festgestellt

werden. Allerdings ist die kleine Furche von $d(\text{CGTACG})_2$ wesentlich kleiner dimensioniert als die von der "AT" angereicherten Sequenz und erlaubt daher nur wesentlich unspezifischere Anbindungen von Substraten.

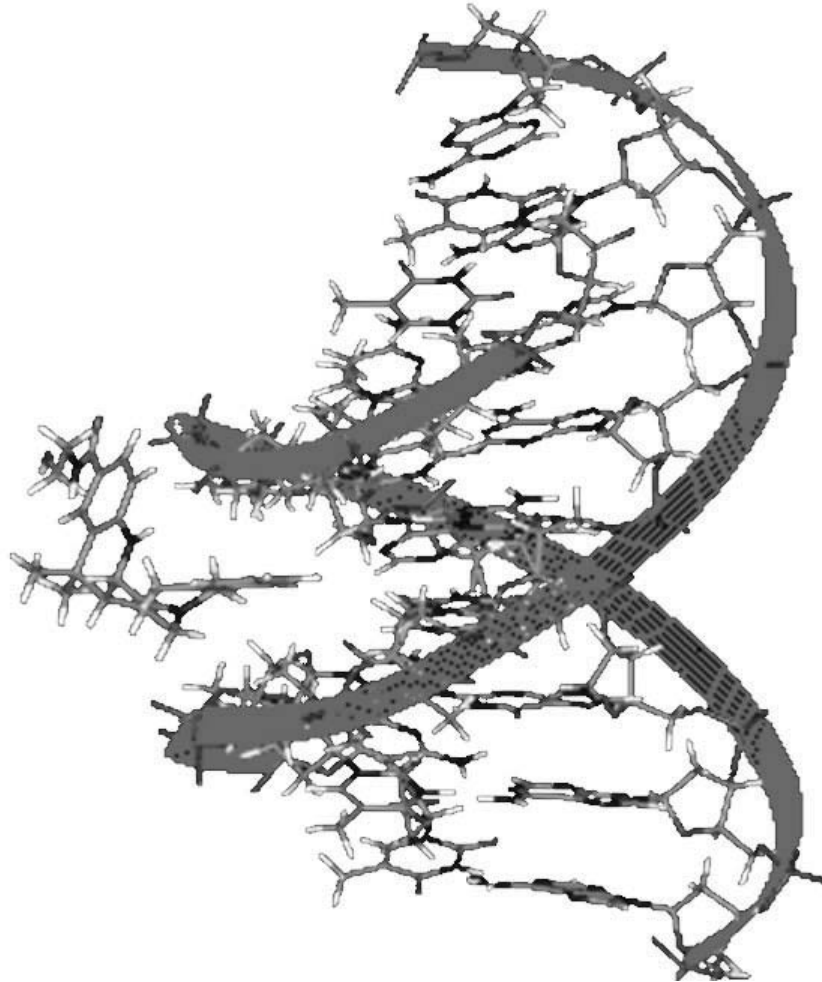


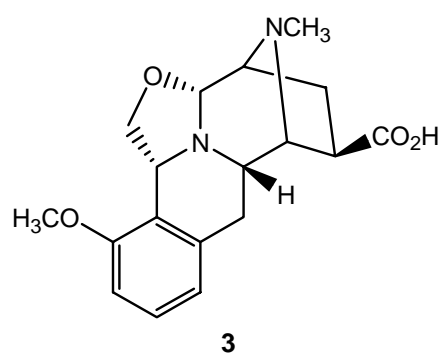
Abbildung 4: Modell des (102) -DNA Komplexes

„Der Erfolg ist eine Folgeerscheinung, niemals darf er zum Ziel werden.“

Gustave Flaubert (1821-80)

IV. Zusammenfassung

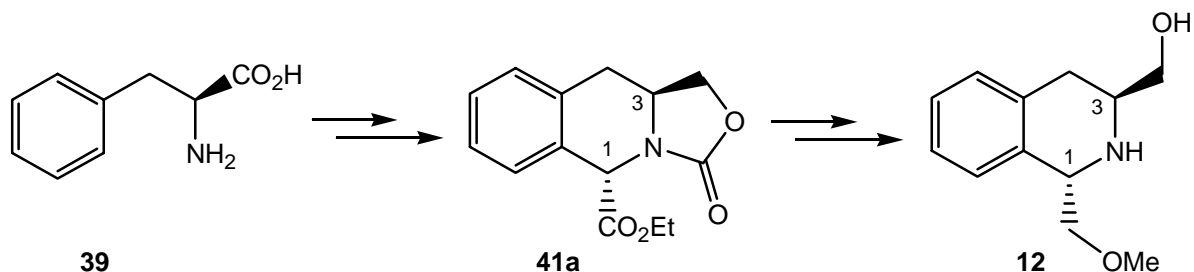
Im Rahmen dieser Arbeit konnte der zentrale Siebenring des Naturstoffes (-)-Quinocarcin durch eine Lewis-Säure-katalysierte Carbonyl-En-Cyclisierung stereoselektiv aufgebaut werden. Durch Modifikation der Syntheseschritte konnten weitere wichtige, neue Schlüsselverbindungen im Hinblick auf die Totalsynthese von (-)-Quinocarcin **3** hergestellt werden (Schema 73).



Schema 73

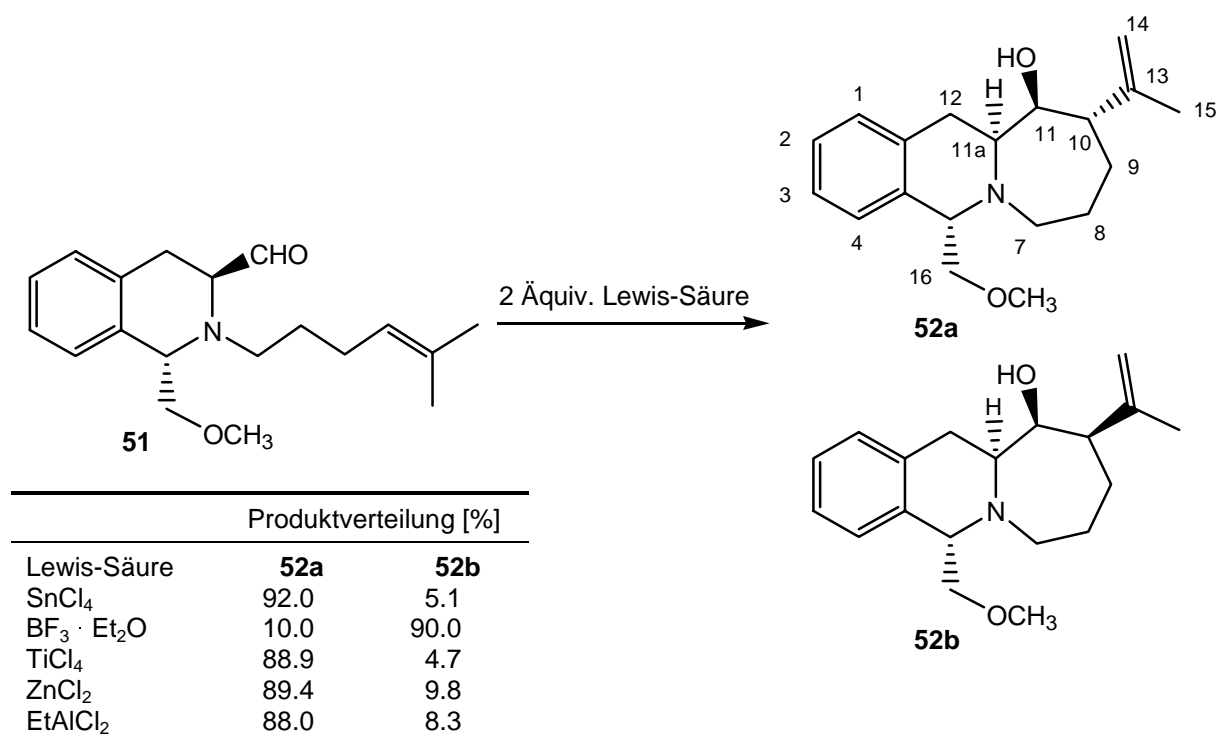
So gelang ausgehend von *L*-Phenylalanin über die *Benzotriazol*-Route die Darstellung des wichtigen 1,3-difunktionalisierten Tetrahydroisochinolins **12** im Multigramm-Maßstab. Hierzu wurde *L*-Phenylalanin **39** zu *L*-Phenylalaninol reduziert, der Aminoalkohol zum Oxazolidinon **38** funktionalisiert und dieses anschließend in einer *Mannich*-Reaktion zu dem

Mannich-Addukt **40** umgesetzt (Schema 74). Die Cyclisierung mit Titantetrachlorid führte zu dem Ethylester **41a**, dessen Reduktion der Esterfunktion, Methylierung und Aufspalten des Oxazolidinon-Ringes zu **12** führte (Kap. 1.3).



Schema 74

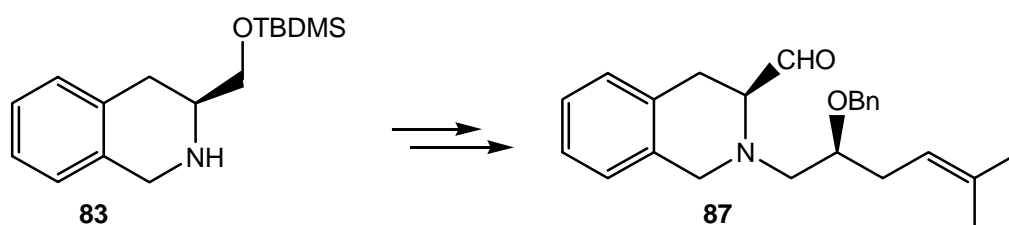
Der Ethylester **41a** konnte an C-1 teilweise zu **41b** isomerisiert werden, um die notwendige Konfiguration an C-1 für Quinocarcin zu erhalten. Allerdings kam es mit dem Ester **41b** bei der nachfolgenden Reduktion und Methylierung zu Umlagerungen des Oxazolidinon-Ringes, so dass die Isomerisierung an C-1 an einer späteren Stelle der Synthese erfolgen sollte (Kap. 1.4). Durch *N*-Alkylierung mit 6-Brom-2-methyl-2-hexen und anschließende *Swern*-Oxidation wurde der Aldehyd **51** als Vorläufer für die Carbonyl-En-Cyclisierung hergestellt (Kap. 2.1). Bei der Cyclisierung von **51** unter Lewis-Säure-Katalyse konnte durch Wahl der Lewis-Säuren die Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren selektiv gesteuert werden (Schema 75) (Kap. 2.2).



Schema 75

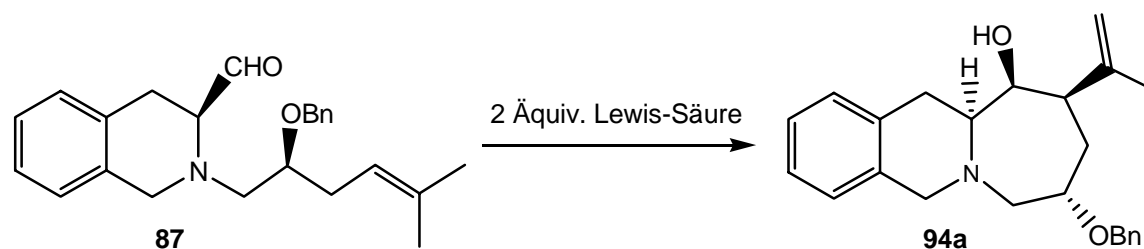
So bildeten chelatisierende Lewis-Säuren das 11-Hydroxy-10-isopropenyloctahydroazepino[1,2-*b*]isochinolin **52a**. Die besten Ergebnisse wurden mit Zinntetrachlorid mit einem Diastereomerenüberschuß von 92 % beobachtet. Bei der Verwendung von Bortrifluorid-Etherat als Lewis-Säure wurde dagegen mit einem Diastereomerenüberschuß von 90 % die Bildung des Diastereomers **52b** beobachtet. Die Ergebnisse der Cyclisierung wurden an dem Modell eines stufenweisen ionischen Mechanismus für die Cyclisierung erklärt (Kap. 2.5). Hierbei verläuft die Cyclisierung mit chelatisierenden Lewis-Säuren über eine zweizählige Koordination an dem Methoxymethylsubstituenten und dem Stickstoffatom des Tetrahydroisochinolins. Mit Botrifluorid-Etherat kommt es dagegen zu der Bildung eines Übergangszustandes mit einer Koordination je eines Moleküls Lewis-Säure an dem Carbonylsauerstoffatom und dem Stickstoffatom, was zu der Konfiguration in **52b** führt.

Für den Aufbau der Stickstoffbrücke über eine intramolekulare Substitution wurde eine weitere funktionelle Gruppe im Siebenring des Grundgerüsts benötigt. Diese sollte durch eine *N*-Alkylierung des Tetrahydroisochinolins **83** mit dem chiralen Epoxid **21** (Kap. 3.2) eingeführt werden. Das Tetrahydroisochinolin mit funktionalisierter Seitenkette konnte nach einer Vorschrift von *Overman* hergestellt werden (Schema 76) (Kap. 3.3).



Schema 76

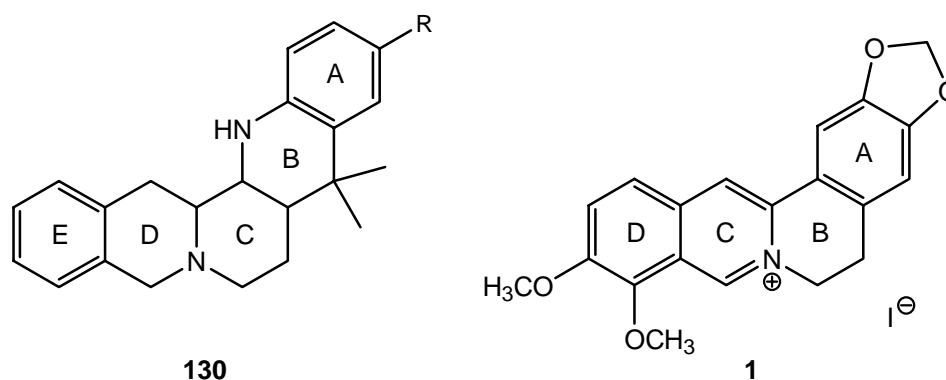
Nach Schützen der sekundären Hydroxyfunktion als Benzylether, Entschützen der primären Hydroxyfunktion und anschließender *Swern*-Oxidation konnte der Aldehyd **87** zu **94a** mit einer weiteren funktionellen Gruppe im Siebenring cyclisiert werden (Schema 77).



Schema 77

Bei dieser Lewis-Säure-katalysierten Carbonyl-En-Reaktion wurde die Bildung eines einzigen Diastereomers als Hauptprodukt beobachtet. Eine quantitative Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse war jedoch nicht möglich, da die Verbindung unter GC-MS Bedingungen nur unzureichende Stabilität aufwies (Kap. 4).

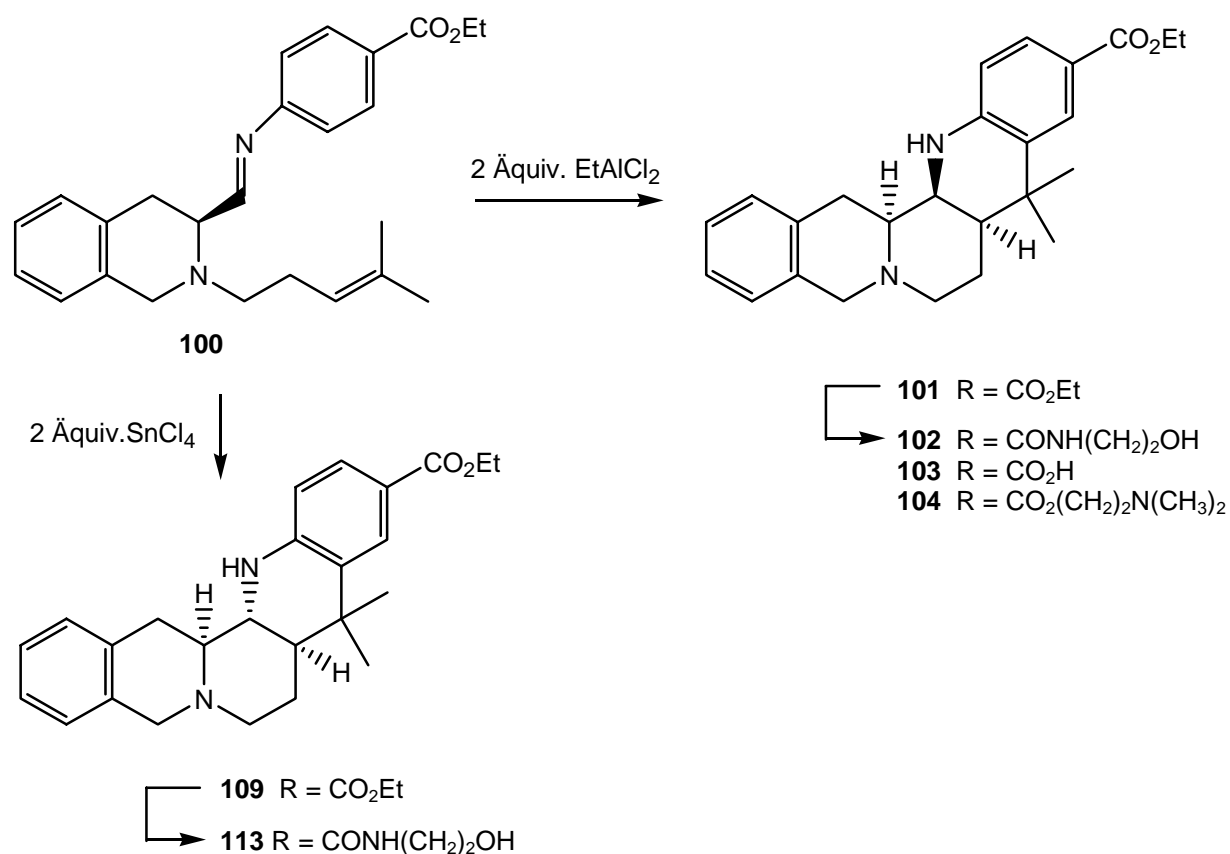
Ein weiterer Aspekt der Arbeit war die Synthese von Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidinen als Berberinanalogen, bei denen das Molekülgerüst um einen Piperidin-Ring erweitert ist (Schema 78).



Schema 78

Diese Ringerweiterung bei den Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidinen sollte hinsichtlich ihrer Anwendung als potentielle Topoisomerase-Hemmer interessante Eigenschaften ergeben. Es war geplant, ausgewählte Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine **130** mit polaren funktionellen Gruppen in der Peripherie in NMR-Experimenten auf Wechselwirkungen mit DNA-Fragmenten zu untersuchen. Berberin ist als "minor-groove binder" bekannt. Die Bindungseigenschaften der Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine **130** sollten in dieser Hinsicht untersucht werden.

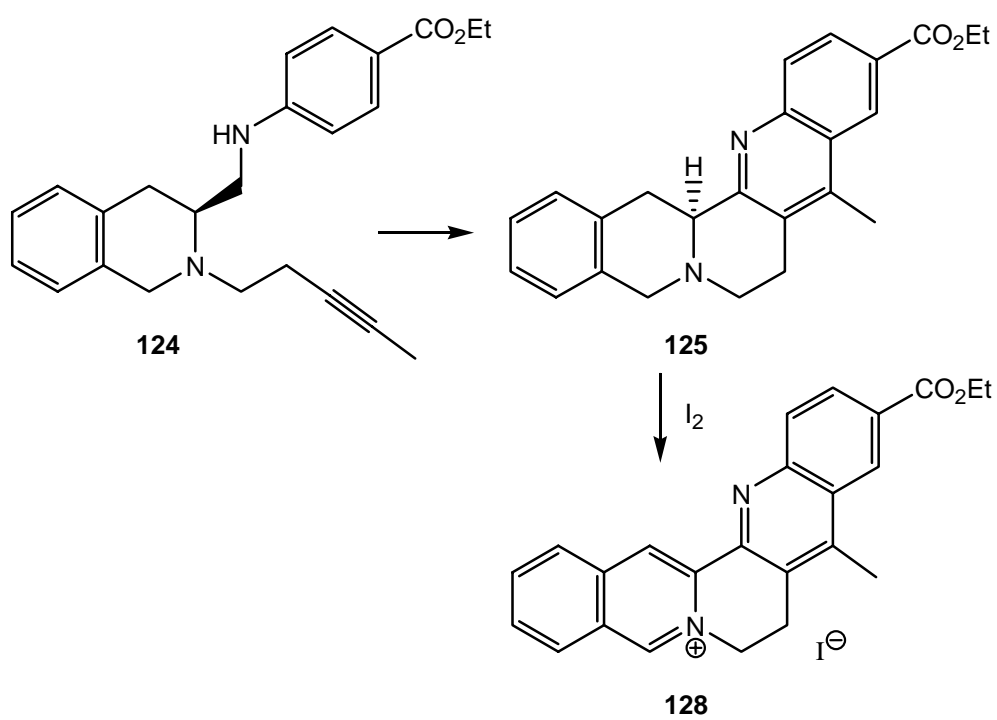
Durch Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung des Imins **100** konnten unterschiedliche Benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine **130** hergestellt werden (Schema 79). Durch Wahl der Lewis-Säure konnte die Konfiguration des neu gebildeten Ringsystems gesteuert werden. Bei der Verwendung von Ethylaluminiumdichlorid wurde der *all-cis* Ethylester **101** mit einem Diastereomerenüberschuß von 99 : 1 erhalten (Kap. 5.2.1). Mit Zinntetrachlorid konnte der *all-trans* Ethylester **109** in Diastereomerenüberschüssen bis zu 99.5 : 0.5 erhalten werden (Kap. 5.3.2). Ausgehend von dem Ethylester **101** bzw. **109** wurden unterschiedliche funktionelle Gruppen an der Peripherie des Moleküls eingeführt (Kap. 5.2.2, Kap. 5.3.5).



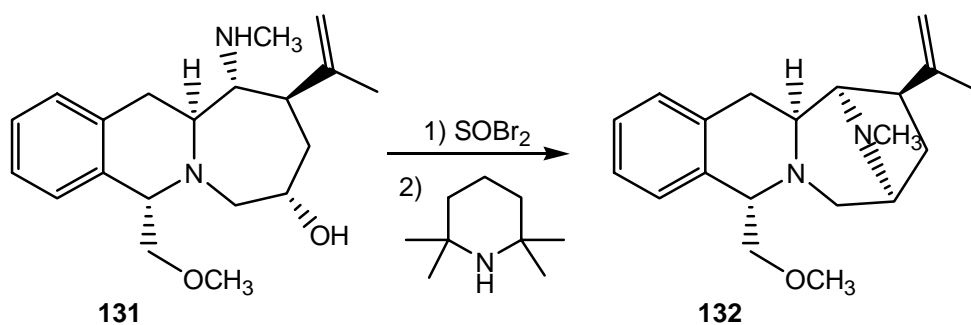
Schema 79

Mit dem Säureamid **102** wurden orientierende NMR-Experimente hinsichtlich einer Wechselwirkung mit DNA-Teilsträngen durchgeführt. Es wurden zahlreiche NOE-Effekte zwischen Protonen der Verbindung **102** und Protonen des d(AAGGAATTCCTT)₂ Stranges gefunden. Ausgehend von den gemessenden Effekten wurde ein dreidimensionales Modell für die Wechselwirkungen von **102** mit dem (A₂T₂) Strang berechnet, das eine Anlagerung von **102** an die kleine Furche belegt (Kap. 6).

Analog der Struktur des Berberins sollte der Ring D der Benzo[g]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine **130** dehydriert werden. Sowohl das *all-cis* als auch das *all-trans* konfigurierte Ringsystem ließen sich jedoch nicht durch eine Iodoxidation zum Iminium-Ion dehydrieren (Kap. 5.2.3, Kap. 5.3.6). Erst das aromatisierte Ringsystem von **125** konnte dehydriert und somit ein positiv geladenes Iminiumiodid **128** erhalten werden (Schema 80) (Kap. 5.4.5).



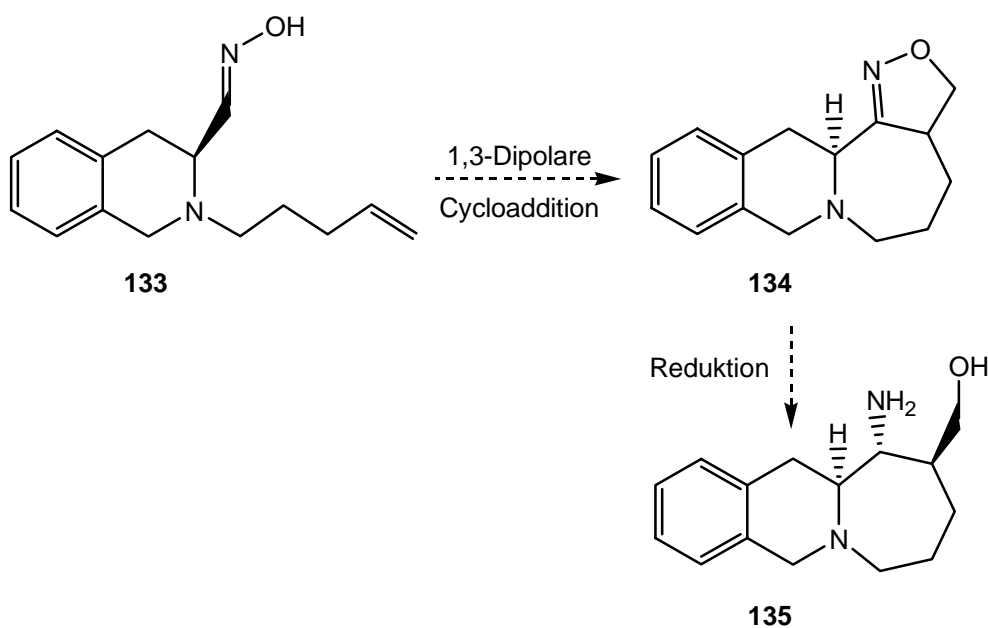
Schema 80



Schema 82

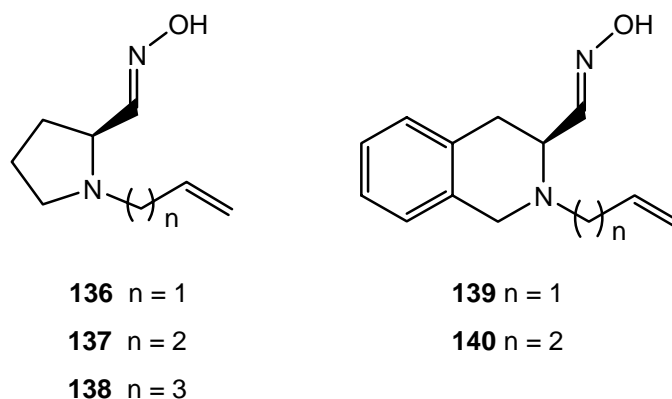
Das Mesylat konnte bereits mit mäßigen Ausbeuten hergestellt werden. Allerdings zeigte es eine sehr hohe Reaktivität.

Einen völlig neuer Ansatz zum Aufbau des Siebenringes im Quinocarcin stellt die 1,3-dipolare Cycloaddition des Oxims **133** dar. Eine asymmetrische Reduktion des Isoxazol **134** würde zu einem Siebenringssystem mit einer Aminofunktion an C-11 führen.



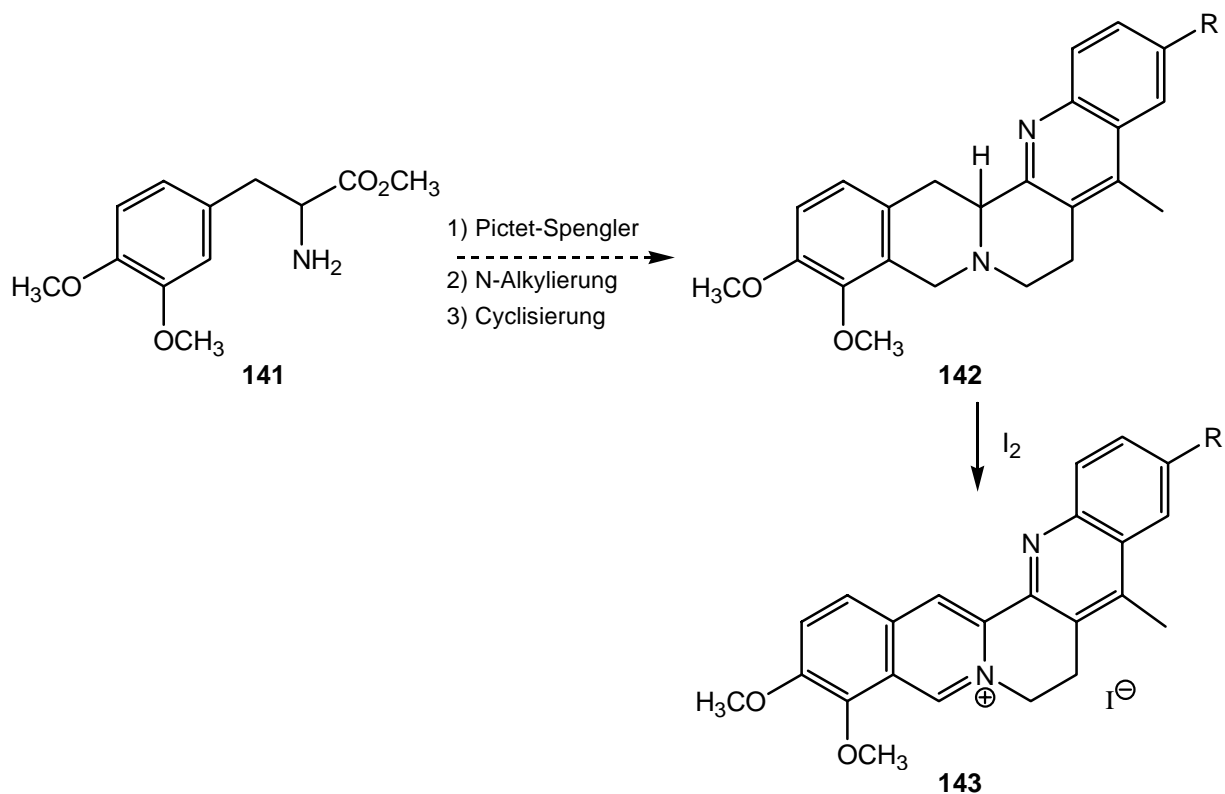
Schema 83

G. Fairbairn^[56] konnte in einem Unterprojekt dieser Arbeit zahlreiche Cyclisierungsvorläufer mit einem Prolin- und Tetrahydroisochinolingerüst herstellen. Obwohl es zahlreiche Beispiele für Cyclisierungen des Typs gibt, konnte mit keinem der hergestellten Oxime eine erfolgreiche Cyclisierung durchgeführt werden.^[57] Die Gründe dafür sind bisher unbekannt und werden zur Zeit näher untersucht.



Schema 84

Bei der Synthese der berbinanalogen Benzo[g]chinolino[2,3-*a*]chinolizidine war eine Dehydrierung des Ringes D zum Iminiumiodid nicht möglich. Weitere Untersuchungen von Derivaten des 11-Carboxyethyl-9-methyl-5,7,8,15-tetrahydrobenzo[g]chinolino[2,3-*a*]chinolizidins **125** scheinen daher sinnvoller.



Schema 85

Hier bietet sich die Synthese von im Ring E substituierten Derivaten an, um eine weitere Annäherung an die wichtigen Strukturmerkmale von Berberin zu erreichen (Schema 85).

*„Wenn man es nur oft genug versucht, dann geht es,
jedoch nur manchmal und nicht stets.“*

Wilhelm Busch (1832-1908)

VI. Experimenteller Teil

7. Vorbemerkungen

7.1 Analytische Methoden

Dünnschichtchromatographie

Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit DC-Fertigplatten *Sil G/UV₂₅₄* der Firma *Macherey, Nagel & Co., Düren* durchgeführt. Detektiert wurde mit 3 proz. ethanolischer Molybdätophosphorsäure-Lösung, *Vaughn*-Reagenz oder UV-Licht.

Flash-Chromatographie

Die Trennung von Substanzgemischen erfolgte, sofern nicht explizit anders vermerkt, durch Flash-Chromatographie an Kieselgel 60 (230-400 mesh) der Firma *Merck* mit dem jeweils angegebenen Eluens.

HPLC

Die Trennung von Substanzgemischen mittels präparativer HPLC erfolgte mit einer *Knauer WeelChrom 100 Maxi-Star* und einem *Knauer* UV-Spektrometer (bei 254 nm). Die HPLC wurde mit einer Kieselgel-NH₂ 10 µm Säule (Länge 250 mm, Durchmesser 32 mm) der Firma *MZ Analysentechnik* durchgeführt.

Sofern nicht anders angegeben, wurden die Trennungen mit einer Durchflußrate von 30 ml/min Lösungsmittel und UV Detektion bei $\lambda_{\text{max}} = 254$ nm durchgeführt.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einer *DSC SP⁺* der Firma *Rheometric Scientific* bestimmt.

Gaschromatographie

Die gaschromatographischen Analysen wurden mit einem Gaschromatographen *HP 6890* der Firma *Hewlett-Packard* durchgeführt. Die Trennung erfolgte auf Quarzkapillarsäulen *HP-5* bzw. *HP5-MS* (Länge 30 m, Innendurchmesser 0.32 mm, Filmdicke 0.25 µm) der Firma *Agilent Technologies*. Als Trägergas diente Helium, die Detektion erfolgte mittels eines Flammenionisationsdetektors. Die Retentionszeiten der Substanzen beziehen sich auf folgende Temperaturgradienten.

Temperaturprogramm	Temperaturgradient
Methode 2	Heizrate 8°C / min, 80°C (0 min) → 300°C (26 min)
Methode 4	Heizrate 16°C / min, 80°C (0 min) → 300°C (26 min)

GC-MS

Die Aufnahme von GC-Massenspektren erfolgte an einem *Carlo Erba HRGC 5160* mit einer Quarzkapillarsäule (Länge 30 m, Innendurchmesser 0.32 mm), gekoppelt mit einem *Finnigan MAT 4515* (Ionisationsmethode: EI, 40 eV).

Massenspektrometrie

Die Bestimmung von Zerfallsspektren und exakten Massen wurde unter den jeweils vermerkten Bedingungen an einem *MAT 8430 (Finnigan)* durchgeführt. Die Aufnahme der EI-Spektren erfolgte unter Elektronenstoßbedingungen (70 eV).

NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an FT-NMR Geräten der Firma *Bruker*. Die Messungen bei 200 MHz (^1H -NMR) bzw. 50 MHz (^{13}C -NMR) erfolgten an einem *Bruker AC 200*, die Messungen bei 400 MHz (^1H -NMR) bzw. 100 MHz (^{13}C -NMR) erfolgten an einem *Bruker AM 400* bzw. *DRX 400*.

Die Kalibrierung der Spektren erfolgte auf das jeweilige Lösungsmittelrestsignal.

Infrarot-Spektroskopie

Die Infrarotspektren wurden mit einem *320-FT-IR*-Spektrometer der Firma *Nicolet* bzw. einem *Bruker Tensor 27* (Diamant-ATR Messeinheit) aufgenommen. Für die Intensitäten der Absorptionsbanden gelten die folgenden Abkürzungen: s (stark), m (mittel), w (schwach).

7.2 Reagenzien und Lösungsmittel

Soweit nicht anders aufgeführt, wurden die Reaktionen unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoffatmosphäre (Stickstoff 5.0, Firma *Linde Kältetechnik*) durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden nach den bekannten Standardmethoden^[58] gereinigt und mit nachfolgend aufgelisteten Trocknungsmitteln absolutiert bzw. in HPLC Grade Qualität bezogen.

Lösungsmittel	Trocknungsmittel
Acetonitril	<i>Fluka</i>
Dichlormethan	Calciumhydrid
Diethylether	Lithiumaluminiumhydrid
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	<i>Fluka</i>
Ethanol	Natrium
Methanol	Magnesium
Tetrahydrofuran	Lithiumaluminiumhydrid
Toluol	Kalium

8. Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: *Swern-Oxidation* von 3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen (50), (86), (99), (122)

Zu einer auf -50°C gekühlten Lösung von 2.22 g (18.0 mmol) Oxalylchlorid in 15 ml abs. Dichlormethan werden innerhalb von 30 min 2.74 g (35.0 mmol) Dimethylsulfoxid in 4 ml abs. Dichlormethan gegeben. Nach 15 min Rühren werden innerhalb von 45 min tropfenweise 7.00 mmol des N-alkylierten 3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins in 10 ml abs. Dichlormethan zugesetzt. Die Reaktionslösung wird 16 h bei -50°C gerührt. Danach werden innerhalb von 30 min 5.0 ml Triethylamin zugegeben und weitere 15 min gerührt.

Man lässt die Reaktionslösung auf Raumtemp. erwärmen und extrahiert die organische Phase dreimal mit je 50 ml Wasser. Die vereinigten organ. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das erhaltene rote Öl sofort weiter umgesetzt.

AAV 2: Silylierung von 3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (33), (12)

Zu einer Lösung von 24.0 mmol des 3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins, 4.08 g (60.0 mmol) Imidazol und 0.15 g (1.23 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin in 40 ml abs. Dichlormethan werden 26.0 mmol des Silylierungsreagenzes gegeben. Man lässt die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemp. rühren und hydrolysiert anschließend durch Zugabe von 100 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden mit 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 100 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert.

AAV 3: N-Alkylierung von 3-Silyloxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (83), (88) mit (2S)-1,2-Epoxy-5-methyl-4-hexen (21)

Eine Lösung von 1.00 mmol des silylierten 3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins in 10 ml abs. Dichlormethan wird unter Schutzgasatmosphäre tropfenweise mit 0.65 ml (1.30 mmol) Triethylaluminium (2M Lösung in Toluol) versetzt. Man lässt die Reaktionslö-

sung 30 min rühren und gibt anschließend 112 mg (1.00 mmol) (2*S*)-1,2-Epoxy-5-methyl-4-hexen zu. Nach 16 h Rühren bei Raumtemp. wird mit 5 ml 2N Natronlauge hydrolysiert, die wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organ. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene Öl mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel aufgereinigt.

AAV 4: Cyclisierung von *N*-(5-Methyl-4-hexenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxaldehyden (51), (87)

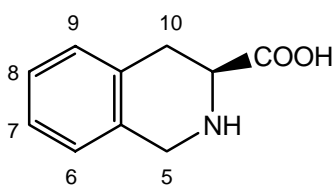
Eine Lösung von 0.90 mmol (3*S*)-*N*-(5-Methyl-4-hexenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxaldehyd in 10 ml abs. Dichlormethan wird unter Eiskühlung innerhalb von 45 min mit 2 Äquiv. Lewis-Säure versetzt. Man läßt die Reaktionslösung 24 h bei Raumtemp. rühren und hydrolysiert durch Zugabe von 10 ml 2N Natronlauge. Die wäßrige Phase wird fünfmal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt nach Entfernen des Lösungsmittels über bas. Aluminiumoxid mit Hexan/Isopropanol (3:1) filtriert. Das aufgereinigte Rohprodukt wird über Kieselgel mit Hexan/Isopropanol/Triethylamin (17:1:1) chromatographiert und anschließend mittels HPLC an Kieselgel-NH₂ und Hexan/Isopropanol (17:1) als Laufmittel gereinigt.

AAV 5: Darstellung von 9,9-Dimethyl-5,7,8,8a,9,14a,15-octahydro-14H-benzo[g]-chinolino-[2,3a]chinolizidinen (101), (109), (111), (112)

In einem Schlenkrohr werden 20 g gekörntes und ausgeheiztes Molekularsieb 4Å in 15 ml abs. Dichlormethan suspendiert. Es werden 3.40 g (14.0 mmol) (S)-N-(4-Methyl-3-pentenyl)-1,2,3,4,-tetrahydroisochinolin-3-carboxaldehyd **97** in 25 ml abs. Dichlormethan sowie 14.0 mmol des Anilinderivates in 5 ml abs. Dichlormethan zugegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend das Molekularsieb unter Schutzgas über Celite abfiltriert. Der Molekularsiebrückstand wird gründlich mit abs. Dichlormethan gewaschen und das Filtrat im Anschluß auf 40 ml eingeeengt. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und innerhalb von 30 min mit 1.3 – 2.0 Äquiv. Lewis-Säure versetzt. Man läßt die Reaktionslösung auf Raumtemp. erwärmen und rührt 2 d. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 300 ml 2M Ammoniumfluorid-Lösung hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird viermal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organ. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel aufgereinigt.

9. Versuche zu Kap. 1.2

(S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure



Eine Suspension von 50.0 g (0.33 mol) *L*-Phenylalanin in 380 ml konz. Salzsäure und 115 ml 37%iger Formalin-Lösung wird 30 min auf 90°C erhitzt. Es werden weitere 100 ml konz. Salzsäure und 50 ml Formalin-Lösung zugesetzt und 3 h bei 95°C gerührt. Die Reaktionslösung bleibt über Nacht stehen. Das ausgefallene Hydrochlorid wird als weißer Niederschlag abfiltriert und mit 80 ml Wasser sowie 25 ml Methanol gewaschen. Anschließend wird das Hydrochlorid in kleinen Portionen in Ammoniak-Lösung (Wasser / konz. Ammoniak-Lösung 2:3) gelöst. Nach vollständigem Lösen des Hydrochlorids wird die wäßrige Lösung mit konz. Salzsäure auf pH 8.5 - 9 gebracht. Der ausfallende weiße Feststoff wird über eine Nutsche ab-

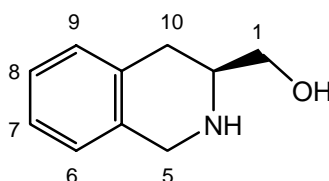
filtriert, gründlich mit Diethylether gewaschen und i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[59]

Bruttoformel: $C_{10}H_{11}NO_2$

Molmasse: 177.20 g/mol

Ausbeute: 37.8 g (0.21 mol, 71 %), weißer Feststoff

(S)-3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (33)

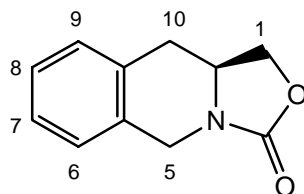


Zu einer Suspension von 13.6 g (0.36 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 1000 ml abs. Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung portionsweise 30.0 g (0.17 mol) (S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure gegeben. Die Lösung wird anschließend 16 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird unter Eiskühlung vorsichtig mit 15 ml Wasser, 15 ml 15%iger Natronlauge und 45 ml Wasser hydrolysiert. Die Lösung wird filtriert und der Niederschlag gründlich mit Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Umkristallisieren erhält man einen gelben Feststoff. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[24]

Bruttoformel: $C_{10}H_{13}NO$

Molmasse: 163.22 g/mol

Ausbeute: 22.8 g (0.14 mol, 82 %), gelblicher Feststoff

1,5,10,10a-Tetrahydrooxazolo[3,4-*b*]isochinolin-3-on (13)

Es werden 3.00 g (18.4 mmol) des Alkohols **33** in 150 ml abs. Ethanol gelöst und bei Raumtemp. tropfenweise 36.8 ml (36.8 mmol) einer 1M Natriumethanolat-Lösung und 22.3 ml (184 mmol) Diethylcarbonat zugetropft. Die Reaktionslösung wird 6 h unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemp. abgekühlt und durch Zugabe von 20 ml Essigsäure hydrolysiert. Die Lösung wird i. Vak. eingeeengt, anschließend mit 5 ml 10%iger Salzsäure versetzt und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Pentan/Essigester (3:1) erhält man 2.98 g (15.8 mmol) des Oxazolidinons **13** in Form eines farblosen Feststoffes. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.^[60]

Bruttoformel: C₁₁H₁₁NO₂

Molmasse: 189.21 g/mol

Ausbeute: 2.98 g (15.8 mmol, 86 %), farbloser Feststoff

GC-Reinheit: 98 %, R_t (Methode 2): 18.5 min

Schmp.: 134 °C

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3021 cm⁻¹, 3005 (m, C-H, arom.), 2958, 2946, 2912 (m, C-H, aliph.), 1747 (s, C=O), 1455, 1436 (s, C=C, arom.), 1077, 1011 (s, C-O), 780, 762 (m, 1,2-disubst. Aromat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.27 – 7.13 ppm (m, 4H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 4.82 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 5-H_a), 4.58 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, 1-H_a), 4.37 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 5-H_b), 4.14 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, 1-H_b), 4.00 – 3.93 (m, 1H, 10a-H), 2.94 (dd, *J* = 15.3 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, 10-H_a), 2.86 (dd, *J* = 15.3 Hz, *J* = 10.8 Hz, 1H, 10-H_b).

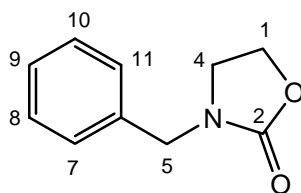
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ = 157.3 ppm (C=O), 131.6 (C-9a), 131.4 (C-5a), 129.4 (C-9), 127.0 (C-6), 126.8 (C-7), 126.4 (C-8), 68.4 (C-1), 51.1 (C-10a), 43.0 (C-5), 34.0 (C-10).

MS (EI):

m/z (%) = 189 (54) $[\text{M}^+]$, 144 (15) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}^+]$, 116 (27), 104 (100), $[\text{C}_8\text{H}_8^+]$, 91 (16) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$.

3-Benzylloxazolidin-2-on (35)



Zu einer Lösung von 3.0 g (19.8 mol) *N*-Benzylaminoethanol in 150 ml abs. Ethanol werden 24.0 ml (39.7 mol) Diethylcarbonat und 39.7 ml einer 1M Natriumethanolatlösung getropft. Nach beendeter Zugabe wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 50 ml Essigsäure beendet. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit 15 ml 2N Salzsäure versetzt und dreimal mit je 80 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Bruttoformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

Molmasse: 177.20 g/mol

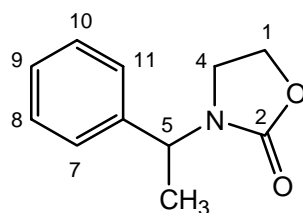
Ausbeute: 2.56 g (14 mmol, 73 %), farbloser Feststoff

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ = 7.38 – 7.27 ppm (m, 5H, 1H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H), 5.23 (s, 2H, 5-H), 4.29 (t, J = 8.1 Hz, 2H, 1-H), 3.42 (t, J = 8.1 Hz, 2H, 4-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ = 158.4 ppm (C=O), 135.7 (C-6), 128.7 (C-7, C-11), 128.0 (C-8, C-10), 127.9 (C-9), 61.7 (C-1), 48.3 (C-5), 43.6 (C-4).

3-(1-Phenylethyl)-oxazolidin-2-on (36)

In einem Schlenkrohr werden 177 mg (1 mmol) 3-Benzoyloxazolidin-2-on in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise mit 0.85 ml (1.4 mmol) einer 1.6 M *tert*-Butyllithium-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wird 5 h bei -78°C gerührt und anschließend 0.19 ml (3 mmol) Methyljodid zugegeben. Es wird innerhalb 16 h auf Raumtemp. erwärmt, durch Zugabe von 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonat hydrolysiert und die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit n-Pentan/Essigester (2:1) aufgereinigt.

Bruttoformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

Molmasse: 191.26 g/mol

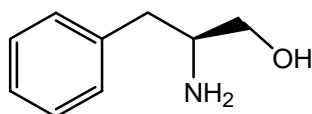
Ausbeute: 159 mg (0.83 mmol, 83.3 %), gelbliches Öl

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.39 - 7.27$ ppm (m, 5H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H), 5.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, 5-H), 4.29 (ddd, $J = 9.2$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, 1-H_a), 4.21 (ddd, $J = 9.2$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, 1-H_b), 3.51 (ddd, $J = 9.2$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, 4-H_a), 3.05 (ddd, $J = 9.2$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, 4-H_b), 1.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 157.9$ ppm (C=O), 139.4 (C-6), 128.7 (C-7, C-11), 127.8 (C-9), 126.9 (C-8, C-10), 61.8 (C-1), 51.3 (C-5), 39.9 (C-4), 16.2 (CH_3).

10. Versuche zu Kap. 1.3**(S)-Phenylalaninol (37)**

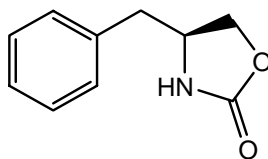
Es werden 24.7 g (0.65 mol) Lithiumaluminiumhydrid in einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler vorgelegt und in 1000 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Eiskühlung werden portionsweise 50.0 g (0.30 mol) *L*-Phenylalanin zugegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die gelbliche Lösung unter Eiskühlung schrittweise mit 25 ml Wasser, 25 ml 10 %iger Natronlauge und 75 ml Wasser hydrolysiert. Die Lösung wird filtriert und der Rückstand gründlich mit Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. enthält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. ^[61]

Bruttoformel: $C_9H_{11}NO_2$

Molmasse: 165.19 g/mol

Ausbeute: 41.63 g (0.25 mol, 84 %), farbloser Feststoff

(S)-5-Benzyl-1,3-oxazolan-2-on (38)

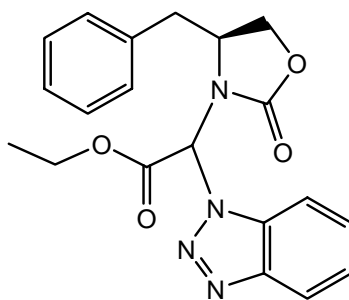
Zu einer Lösung von 50.0 g (0.33 mol) *L*-Phenylalaninol in 900 ml abs. Ethanol werden 400 ml (3.30 mol) Diethylcarbonat und 655 ml einer 1M Natriumethanolatlösung getropft. Nach beendeter Zugabe wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 420 ml Essigsäure beendet. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit 160 ml 2N Salzsäure versetzt und dreimal mit je 80 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[21]

Bruttoformel: C₁₀H₁₁NO₂

Molmasse: 177.20 g/mol

Ausbeute: 49.7 g (28.0 mmol, 85 %), farbloser Feststoff.

(4S)-3-[α-1,2,3-Benzotriazol-1-yl-carbonsäureethylester]-4-benzyloxazolidin-2-on (40)

45.00 g (0.25 mol) (*S*)-5-Benzyl-1,3-oxazolan-2-on **38**, 30.29 g (0.25 mol) Benzotriazol, 50.40 ml (0.25 mmol) Glyoxylsäureethylester (50% in Toluol) sowie 4.82 g (0.03 mol) *p*-Toluolsulfonsäure werden in 1000 ml abs. Toluol gelöst und 12 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Beenden der Reaktion wird die Reaktionslösung dreimal mit je 160 ml 2 N Natronlauge und dreimal mit je 160 ml ges. Ammoniumchloridlösung gewaschen. Nach dem

Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt über Kieselgel mit Pentan/Essigester (2:1) chromatographiert ($R_f = 0.46$).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[21]

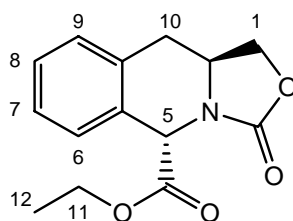
Bruttoformel: $C_{20}H_{20}N_4O_4$

Molmasse: 380.40 g/mol

GC-Reinheit: 98 %, R_t (Methode 4) = 16.3 min

Ausbeute: 78.31 g (0.21 mol, 84 %), gelbes, hochviskoses Öl

(5*S*,10*aS*)-3-Oxo-1,5,10,10a-tetrahydrooxazolo[3,4-*b*]isochinolin-5-carbonsäure-ethylester (41a**)**



25.0 g (65.7 mmol) des Mannich-Adduktes **40** werden in 375 ml Acetonitril gelöst und innerhalb von 30 min mit 10.8 ml (98.5 mmol) Titantetrachlorid versetzt. Die Reaktionslösung wird 40 h auf 60°C erhitzt und anschließend unter Eiskühlung mit 150 ml Wasser hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase viermal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml 2N Natronlauge und ges. Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das erhaltene braune Öl mit Pentan/Essigester (2:1) über Kieselgel chromatographiert. Man erhält in der 1. Fraktion ($R_f = 0.25$) 13.6 g (52.1 mmol) des (*S*)-konfigurierten Ethylesters **41a** und in der 2. Fraktion 850 mg (3.30 mmol) des (*R*)-konfigurierten Ethylesters **41b** ($R_f = 0.17$).

Bruttoformel: $C_{14}H_{15}NO_4$

Molmasse: 261.27 g/mol

GC-Reinheit: 99 %, R_t (Methode 4) = 12.36 min

Ausbeute: 13.6 g (52.1 mmol, 79 %), farbloser Feststoff

Schmp.: 61°C

$$[\alpha]_D^{22} = -126.5^\circ (c = 1.1, \text{CHCl}_3)$$

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 3068 \text{ cm}^{-1}$ (m, C-H, aromat.), 2991, 2936, 2905 (m, C-H, aliphat.), 1758, 1725 (s, C=O, Ester, Oxazolidinon), 1477, 1408 (s, C=C, aromat.), 1068, 1016 (s, C-O), 759, 715 (m, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.58 \text{ ppm}$ (dd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 7.29 – 7.25 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.17 (dd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H, 9-H), 5.45 (s, 1H, 5-H), 4.70 (t, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, 1-H_a), 4.48 (dddd, $J = 11.3 \text{ Hz}$, $J = 8.3 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H, 10a-H), 4.21 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, 11-H), 4.14 (dd, $J = 8.3 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, 1-H_b), 3.03 (dd, $J = 15.7 \text{ Hz}$, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H, 10-H_a), 2.88 (dd, $J = 15.7 \text{ Hz}$, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, 10-H_b), 1.31 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, 12-H).

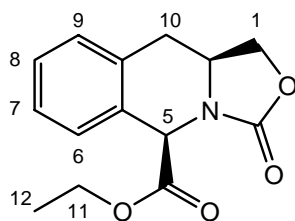
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 169.9$ (C=O, Ester), 156.9 (C-3), 131.8 (C-9a), 129.7 (C-9), 128.7 (C-5a), 128.1 (C-7), 127.4 (C-6), 127.1 (C-8), 69.2 (C-1), 61.9 (C-11), 54.9 (C-5), 49.2 (C-10a), 33.6 (C-10), 14.0 (C-12).

MS (EI):

m/z (%) = 188 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$], 144 (21) [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}^+$], 117 (23), 44 (36).

(5*R*,10*aS*)-3-Oxo-1,5,10,10*a*-tetrahydrooxazolo[3,4-*b*]isochinolin-5-carbonsäure-ethylester (41b)



Bruttoformel: $C_{14}H_{15}NO_4$

Molmasse: 261.27 g/mol

Ausbeute: 850 mg (3.25 mmol, 5 %), gelbes Öl

GC-Reinheit: 98 %, R_t (Methode 4) = 12.26 min

R_f = 0.17, Pentan/Essigester (2:1)

$$[\alpha]_D^{22} = -135.5^\circ, (c = 1.08 \text{ in } CHCl_3)$$

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3029 cm^{-1} (m, C-H, aromat.), 2979, 2904 (m, C-H, aliphat.), 1755, 1736 (s, C=O, Ester, Oxazolidinon), 1490, 1415 (s, C=C, aromat.), 1188, 1023 (s, C-O), 755, 738 (m, 1,2-disubst. Aromat).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ = 7.46 ppm (dd, J = 5.4 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, 6-H), 7.31 – 7.26 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.19 (dd, J = 4.9 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, 9-H), 5.29 (s, 1H, 5-H), 4.68 (t, J = 8.4 Hz, 1H, 1- H_a), 4.25 (dd, J = 9.6 Hz, J = 8.4 Hz, 1H, 1- H_b), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H, 11-H), 4.20 – 4.01 (m, 1H, 10a-H), 3.14 (dd, J = 14.4 Hz, J = 11.4 Hz, 1H, 10- H_a), 2.97 (dd, J = 14.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, 10- H_b), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H, 12-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

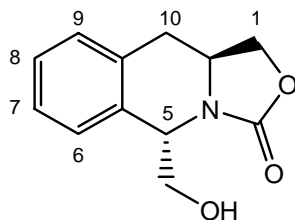
δ = 169.8 (C=O, Ester), 157.1 (C-3), 133.3 (C-9a), 129.9 (C-5a), 129.1 (C-6), 128.5 (C-8), 127.8 (C-9), 127.6 (C-7), 69.7 (C-1), 62.0 (C-11), 57.7 (C-5), 52.4 (C-10a), 34.5 (C-10), 13.9 (C-12).

MS (EI):

m/z (%) = 188 (100) [M^+ - $CH_2COOC_2H_5$], 144 (22) [$C_{11}H_{10}N^+$], 117 (24), 115 (17), 43 (66).

CHN-Analyse:

$C_{26}H_{35}NO_3$	ber. C 64.36 %	H 5.79 %	N 5.36 %
	gef. C 63.94 %	H 5.99 %	N 5.02 %

(5*S*,10*aS*)-5-Hydroxymethyl-1,5,10,10*a*-tetrahydrooxazolo[3,4-*b*]isochinolin-3-on (42)

Eine Lösung von 8.39 g (385 mmol) Lithiumborhydrid in 270 ml abs. Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit 4.70 ml (385 mmol) Methanol versetzt. Die Lösung wird 30 min gerührt und anschließend mit einer Lösung von 25.1 g (96.1 mmol) (5*S*,10*aS*)-3-Oxo-1,5,10,10*a*-tetrahydrooxazolo[3,4-*b*]isochinolin-5-carbonsäureethylester **41a** in 50 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Die Reaktionslösung wird 6 h auf 50°C erhitzt. Anschließend wird unter Eiskühlung mit 80 ml 3N Salzsäure hydrolysiert. Das organische Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert, gründlich mit Diethylether gewaschen und über Phosphorpentoxid im Hochvakuum getrocknet.

Bruttoformel: C₁₂H₁₃NO₃

Molmasse: 219.24 g/mol

Ausbeute: 18.3 g (83.5 mmol, 87 %), farbloser Feststoff

Schmp.: 200°C

$[\alpha]_D^{22} = -68.3^\circ$, ($c = 1.04$, in CH₃OH)

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 3331 \text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 2475 (s, O-H, intramolekulare H-Brücke), 3063, 3032 (m, C-H, arom.), 2941, 2920, 2853 (m, C-H, aliph.), 1715 (s, C=O), 1605, 1484, 1455, 1433 (s, C=C, arom.), 1064 (s, C-O), 759, 718 (m, 1,2-disubst. Aromat).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):

$\delta = 7.35 - 7.33$ (m, 1H, 6-H), 7.26 – 7.16 (m, 3H, 7-H, 8-H, 9-H), 5.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 4.70 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.50 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, 1-H_a), 4.25 – 4.18 (m, 1H, 10*a*-H), 4.14 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, 1-H_b), 3.76 (ddd, $J = 11.3$ Hz,

$J = 6.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, 1'-H_a), 3.68 (ddd, $J = 11.3$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, 1'-H_b), 2.96 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, 10-H_a), 2.77 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1H, 10-H_b).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6):

$\delta = 156.6$ ppm (C=O), 133.2 (C-9a), 133.0 (C-5a), 129.3 (C-9), 126.9 (C-8), 126.8 (C-7), 126.3 (C-6), 68.0 (C-1), 64.4 (C-1'), 54.3 (C-5), 48.3 (C-10a), 33.0 (C-10).

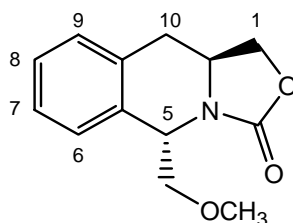
MS (EI):

m/z (%) = 218 (8) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 188 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$], 144 (44) [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}^+$], 117 (59), 115 (49).

CHN-Analyse:

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	ber. C 65.74 %	H 5.98 %	N 6.39 %
	gef. C 65.34 %	H 6.26 %	N 6.22 %

(5*S*,10*aS*)-5-Methoxymethyl-1,5,10,10*a*-tetrahydro-oxazolo-[3,4-*b*]isochinolin-3-on (43)



Zu einer Suspension von 4.77 g (121 mmol) Natriumhydrid in 230 ml abs. Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 19.6 ml (314 mmol) Methyljodid und eine Lösung von 17.4 g (78.6 mmol) (5*S*,10*aS*)-5-Hydroxymethyl-1,5,10,10*a*-tetrahydrooxazolo[3,4-*b*]isochinolin-3-on **42** in 45 ml abs. Tetrahydrofuran gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit 30 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Das organische Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und man erhält ein rotbraunes Öl. Dieses wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Pentan/Essigester (5:1) aufgereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Bruttoformel: $C_{13}H_{15}NO_3$

Molmasse: 233.26 g/mol

GC-Reinheit: 97 %, R_t (Methode 4): 11.7 min

Ausbeute: 16.7 g (71.6 mmol, 91%), farbloser Feststoff

Schmp.: 72.5°C

$$[\alpha]_D^{22} = -188.5^\circ (c = 1.24, \text{ in } CHCl_3)$$

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 3065 \text{ cm}^{-1}$, 3035, 3024 (m, C-H, arom.), 2992, 2967, 2931, 2897 (m, C-H, aliph.), 1745 (s, C=O), 1435, 1417 (s, C=C, arom.), 1103, 1020 (s, C-O), 761, 750 (m, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 7.26 - 7.21 \text{ ppm}$ (m, 3H, 7-H, 8-H, 9-H), 7.14 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 5.02 (t, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 4.60 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, 1-H_a), 4.25 (dddd, $J = 10.8 \text{ Hz}$, $J = 8.6 \text{ Hz}$, $J = 4.5 \text{ Hz}$, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H, 10a-H), 4.13 (dd, $J = 8.6 \text{ Hz}$, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H, 1-H_b), 3.81 (dd, $J = 10.1 \text{ Hz}$, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H, 1'-H_a), 3.78 (dd, $J = 10.1 \text{ Hz}$, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H, 1'-H_b), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 2.95 (dd, $J = 15.6 \text{ Hz}$, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H, 10-H_a), 2.87 (dd, $J = 15.6 \text{ Hz}$, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, 10-H_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$):

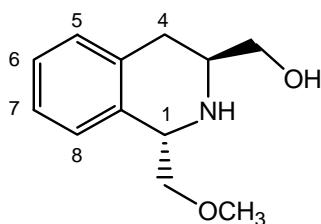
$\delta = 157.0 \text{ ppm}$ (C=O), 132.6 (C-5a), 132.5 (C-9a), 129.5 (C-6), 127.3 (C-9), 126.9 (C-8), 126.5 (C-7), 75.9 (C-1'), 68.5 (C-1), 59.2 (OCH₃), 52.3 (C-5), 49.4 (C-10a), 34.1 (C-10).

MS (EI):

m/z (%) = 234 (2) [$M^+ + H$], 233 (1) [M^+], 188 (100) [$M^+ - CH_2OCH_3$], 144 (27) [$C_{11}H_{10}N^+$], 117 (32), 115 (24).

CHN-Analyse:

$C_{13}H_{15}NO_3$	ber. C 66.94 %	H 6.48 %	N 6.00 %
	gef. C 66.63 %	H 6.55 %	N 5.67 %

(1*S*,3*S*)-1-Methoxymethyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (12)

Eine Lösung von 16.6 g (71.0 mmol) des methylierten Alkohols **43** in 200 ml Methanol wird mit 200 ml 2N Natronlauge versetzt und 4 h auf 80°C erhitzt. Nach Beenden der Reaktion wird das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wird die wäßrige Phase je dreimal mit 80 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und man erhält einen hellgelben Feststoff.

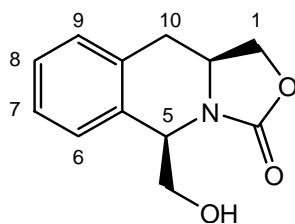
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[10]

Bruttoformel: C₁₂H₁₇NO₂

Molmasse: 207.27 g/mol

Ausbeute: 13.6 g (67.5 mmol, 93 %), hellgelber Feststoff

$$[\alpha]_D^{22} = -26.7^\circ \quad (c = 1.00, \text{ in } \text{CHCl}_3)$$

11. Versuche zu Kap. 1.4**(5*R*,10*aS*)-5-Hydroxymethyl-1,5,10,10a-tetrahydrooxazolo [3,4-*b*]isochinolin-3-on (45)**

Eine Suspension von 100 mg (4.60 mmol) Lithiumborhydrid in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit 186 µl (4.60 mmol) Methanol versetzt. Die Lösung wird 30 min ge-

rührt und anschließend mit einer Lösung von 300 mg (1.15 mmol) (5*R*,10*aS*)-3-Oxo-1,5,10,10*a*-tetrahydrooxazolo[3,4-*b*]isochinolin-5-carbonsäureethylester **41b** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Die Reaktionslösung wird 6 h auf 50°C erhitzt. Anschließend wird unter Eiskühlung mit 6 ml 3N Salzsäure hydrolysiert. Das organische Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und die wäßrige Phase fünfmal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein gelbes Öl zurück, das mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Pentan/Essigester (1:1) aufgereinigt wird. Es werden in der 1. Fraktion ($R_f = 0.19$) 32 mg (0.15 mmol) umgelagertes **46** und in der 2. Fraktion ($R_f = 0.1$) 95 mg (0.43 mmol) des Alkohols **45** erhalten.

Bruttoformel: $C_{12}H_{13}NO_3$

Molmasse: 219.24 g/mol

Ausbeute: 95 mg (0.43 mmol, 38 %), farbloser Feststoff

Schmp.: 178 °C

$[\alpha]_D^{22} = -174.5^\circ$ ($c = 1.00$, in CH_3CN)

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 3395\text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 3067, 3020, 3006 (m, C-H, arom.), 2960, 2920, 2893 (m, C-H, aliph.), 1722 (s, C=O), 1479, 1428 (s, C=C, arom.), 1078 (m, C-O), 762, 754 (m, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

$\delta = 7.36 - 7.22$ ppm (m, 4H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 4.84 (dd, $J = 6.7\text{ Hz}$, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H, OH), 4.66 (dd, $J = 3.8\text{ Hz}$, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H, 5-H), 4.55 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H, 1- H_a), 4.10 – 4.04 (m, 1H, CH_2OH), 4.03 (dd, $J = 10.8\text{ Hz}$, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H, 1- H_b), 3.94 (dddd, $J = 10.8\text{ Hz}$, $J = 10.6\text{ Hz}$, $J = 7.4\text{ Hz}$, $J = 3.7\text{ Hz}$, 1H, 10*a*-H), 3.63 (ddd, $J = 10.8\text{ Hz}$, $J = 6.7\text{ Hz}$, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H, CH_2OH), 2.94 (dd, $J = 14.2\text{ Hz}$, $J = 10.6\text{ Hz}$, 1H, 10- H_a), 2.88 (dd, $J = 14.2\text{ Hz}$, $J = 3.7\text{ Hz}$, 1H, 10- H_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6):

$\delta = 156.2$ ppm (C=O), 135.2 (C-9*a*), 134.6 (C-5*a*), 128.2 (C-6), 127.5 (C-9), 126.6 (C-8), 126.5 (C-7), 68.0 (C-1), 62.9 (C-1'), 56.4 (C-5), 53.6 (C-10*a*), 33.3 (C-10).

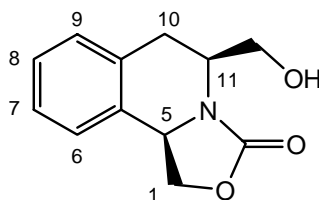
MS (EI):

m/z (%) = 219 (5) [M^+], 188 (100) [$M^+ - CH_2OH$], 144 (57) [$C_{11}H_{10}N^+$], 130 (9) [$C_9H_8N^+$], 117 (17), 115 (19).

CHN-Analyse:

$C_{12}H_{13}NO_3$	ber. C 65.74 %	H 5.98 %	N 6.39 %
	gef. C 65.55 %	H 5.82 %	N 6.51 %

(5*R*,11*S*)-11-Hydroxymethyl-1,5,10,11-tetrahydrooxazolo[3,4-*c*]isochinolin-3-on (46)



Bruttoformel: $C_{12}H_{13}NO_3$

Molmasse: 219.24 g/mol

Ausbeute: 32 mg (0.15 mmol, 13 %), gelbes Öl

$[\alpha]_D^{22} = -202.20^\circ$ ($c = 1.05$, in $CHCl_3$)

IR (Film):

$\tilde{\nu} = 3419\text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 3066, 3028 (m, C-H, arom.), 2910 (m, C-H, aliph.), 1747 (s, C=O), 1476, 1457 (s, C=C, arom.), 1083 (m, C-O), 762, 746 (m, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 7.21 - 7.17$ ppm (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.14 – 7.10 (m, 1H, 6-H), 6.92 – 6.88 (m, 1H, 9-H), 5.02 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 4.80 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, 1- H_a), 4.17 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H, 1- H_b , darunter liegend OH), 3.96 (s, br, 2H, CH_2OH), 3.60 (dddd, $J = 11.1$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 4.0$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, 11-H), 3.08 (dd, $J = 16.3$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 1H, 10- H_a), 2.68 (dd, $J = 16.3$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, 10- H_b).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ = 157.2 ppm (C=O), 133.8 (C-5a), 133.5 (C-9a), 129.4 (C-6), 127.8 (C-7), 127.1 (C-8), 124.1 (C-9), 69.1 (C-1), 62.2 (CH_2OH), 56.7 (C-5), 55.0 (C-11), 30.3 (C-10).

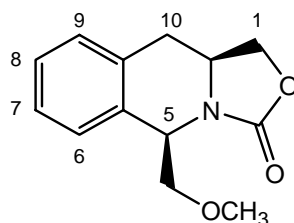
MS (EI):

m/z (%) = 188 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$], 144 (23) [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}^+$], 117 (29), 115 (21).

CHN-Analyse:

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	ber. C 65.74 %	H 5.98 %	N 6.39 %
	gef. C 65.46 %	H 5.92 %	N 6.11 %

(5*R*,10*aS*)-5-Methoxymethyl-1,5,10,10*a*-tetrahydrooxazolo[3,4-*b*]isochinolin-3-on (47)



Zu einer Suspension von 27.0 mg (0.69 mmol) Natriumhydrid in 5 ml abs. Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 0.29 ml (4.56 mmol) Methyljodid und 100 mg (0.46 mmol) (5*R*,10*aS*)-5-Hydroxymethyl-1,5,10,10*a*-tetrahydrooxazolo[3,4-*b*]isochinolin-3-on **45** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit 8 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Das organische Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die wäßrige Phase dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und man erhält ein gelbes Öl. Dieses wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Pentan/Essigester (2:1) aufgereinigt. Es wird nur eine Mischfraktion der Isomeren **47** und **48** erhalten (R_f = 0.11).

Isomerengemisch (5:1)

Bruttoformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Molmasse: 233.26 g/mol

GC: R_t (Methode 4) = 8.07 min

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 2995 \text{ cm}^{-1}$ (m, C-H, arom.), 2977, 2955, 2924, 2891 (m, C-H, aliph.), 1733 (s, C=O), 1491, 1474, 1407 (s, C=C, arom.), 1103, 1075 (s, C-O), 790, 760 (m, 1,2-disubst. Aromat.).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.30 - 7.21$ ppm (m, 3H, 7-H, 8-H, 9-H), 7.17 – 7.14 (m, 1H, 6-H), 4.79 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.52 ('td', $J = 6.6$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, 1- H_a), 4.06 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 4.06 – 4.02 (m, 1H, 1- H_b), 4.02 – 3.94 (m, 1H, 10a-H), 3.66 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.21 (s, 3H, CH_2OCH_3), 2.97 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1H, 10- H_a), 2.89 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, 10- H_b).

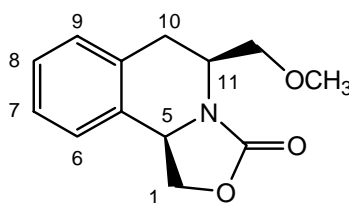
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 156.7$ ppm (C=O), 134.7 (C-5a), 133.8 (C-9a), 128.4 (C-6), 127.3 (C-9), 127.2 (C-8), 127.0 (C-7), 73.9 (C-1'), 68.4 (C-1), 59.2 (OCH_3), 55.0 (C-5), 54.2 (C-10a), 34.1 (C-10).

MS (EI):

m/z (%) = 233 (1) [M^+], 201 (2) [$\text{M}^+ - 32$], 188 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$], 144 (25) [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}^+$], 117 (24), 115 (19).

(5*R*,11*S*)-11-Methoxymethyl-1,5,10,11-tetrahydrooxazolo[3,4-*c*]isochinolin-3-on (48)



Bruttoformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Molmasse: 233.26 g/mol

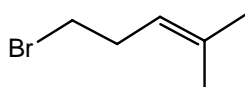
GC: R_t (Methode 4) = 8.34 min

MS (EI):

m/z (%) = 233 (1) $[M^+]$, 231 (1) $[M^+ - 2H]$, 201 (3) $[M^+ - 32]$, 188 (100) $[M^+ - CH_2OCH_3]$, 144 (91) $[C_{11}H_{10}N^+]$, 117 (21), 115 (25).

12. Versuche zu Kap. 2.1

5-Brom-2-methyl-2-penten



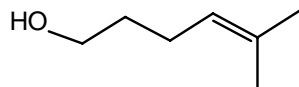
In einem Dreihalskolben werden unter Schutzgasatmosphäre 115 ml (0.35 mol, 3M Lösung in Diethylether) Methylmagnesiumbromid-Lösung vorgelegt. Bei 0 °C wird unter intensivem Rühren langsam eine Lösung von 22.6 g (0.27 mol) Acetylcyclopropan in 35 ml abs. Diethylether zugetropft. Das erhaltene Grignard-Produkt wird vorsichtig zu 150 ml Schwefelsäure (50 ml konz. Schwefelsäure, 100 ml Wasser) gegeben, so dass die Temperatur der wäßrigen Phase unter 7°C bleibt. Anschließend wird 30 min gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit 200 ml 5%iger Natriumhydrogensulfit-Lösung, 200 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 200 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhält man eine blaßgelbe Flüssigkeit.

Bruttoformel: $C_6H_{11}Br$

Molmasse: 162.06 g/mol

Ausbeute : 32.0 g (169 mmol, 73 %), blaßgelbe Flüssigkeit

GC-Reinheit: 96 %

5-Methyl-4-hexen-1-ol

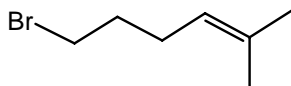
In einem Dreihalskolben werden 3.70 g (152 mmol) Magnesiumspäne mit 10 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Es werden langsam 940 mg (5.70 mmol) 5-Brom-2-methyl-2-penten in 20 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Nach Einsetzen der Grignard-Reaktion wird die Lösung auf 0°C gekühlt und mit 60 ml Tetrahydrofuran verdünnt. Es werden weitere 12.0 g (74.0 mmol) 5-Brom-2-methyl-2-penten hinzugetropft und wiederum mit 30 ml Tetrahydrofuran verdünnt. Es folgt eine nochmalige Zugabe von 12.0 g (74.0 mmol) 5-Brom-2-methyl-2-penten. Die Reaktionslösung wird im Anschluß 30 min gerührt. Nach der Zugabe von 4.82 g (0.16 mol) Paraformaldehyd wird 16 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird dann in 100 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung gegossen, die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Man erhält eine farblose Flüssigkeit.

Bruttoformel: $C_7H_{14}O$

Molmasse: 114.19 g/mol

Ausbeute : 18.1 g (106 mmol, 83 %), farblose Flüssigkeit

GC-Reinheit: 97 %

6-Brom-2-methyl-2-hexen (49)

Es werden 39.1 g (118 mmol) Tetrabrommethan in 100 ml abs. Diethylether unter Schutzgas gelöst. Zu dieser Lösung werden 31.0 g (118 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Unter kräftigem Rühren mit einem KPG-Rührer werden 13.1 g (115 mmol) 5-Methyl-4-hexen-1-ol zugesetzt. Die Reaktionslösung wird mit 100 ml abs. Diethylether verdünnt und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung über Celite filtriert und der

Rückstand gründlich mit Diethylether gewaschen. Die Lösung wird i. Vak. eingengt und der Rückstand über eine Vigreux-Kolone im Vakuum destilliert.

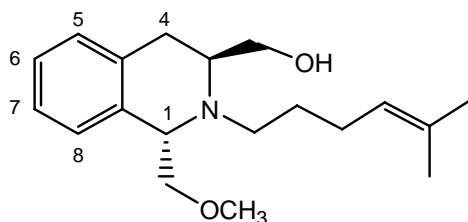
Bruttoformel: $C_7H_{13}Br$

Molmasse: 177.10 g/mol

Ausbeute : 10.2 g (58 mmol, 50 %), farblose Flüssigkeit

GC-Reinheit: 97 %

(1*S*,3*S*)-*N*-(5-Methyl-4-hexenyl)-1-methoxymethyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (50)



In einem Schlenkrohr werden 1.50 g (7.24 mmol) (1*S*,3*S*)-1-Methoxymethyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **12** in 12 ml abs. Dimethylformamid gelöst und mit 1.00 g (18.1 mmol) Calciumoxid versetzt. Es werden innerhalb von 5 min 1.39 g (7.83 mmol) 6-Brom-2-methyl-2-hexen **49** zu der Suspension gegeben und die Reaktionslösung 3 d bei Raumtemp. gerührt. Danach werden weitere 1.00 g (18.1 mmol) Calciumoxid zugegeben und die Reaktionslösung für 7 d bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit Dichlormethan verdünnt und die Reaktionslösung über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und restliches Dimethylformamid azeotrop mit Toluol entfernt. Man erhält ein rotbraunes Öl, das mittels Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Pentan/Essigester (5:1, 3:1) gereinigt wird.

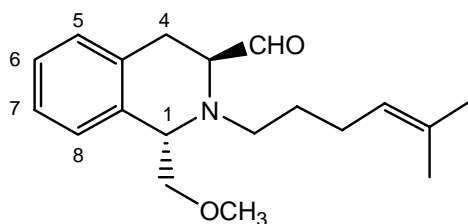
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[10]

Bruttoformel: $C_{19}H_{29}NO_2$

Molmasse: 303.44 g/mol

Ausbeute: 1.23 g (4.05 mmol, 56 %), gelbes Öl

(1*S*,3*S*)-*N*-(5-Methyl-4-hexenyl)-1-methoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxaldehyd (51)



AAV 1	700 mg (2.31 mmol) 50
	0.82 ml (11.55 mmol) Dimethylsulfoxid
	0.52 ml (5.94 mmol) Oxalylchlorid
	1.7 ml Triethylamin

Bruttoformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2$

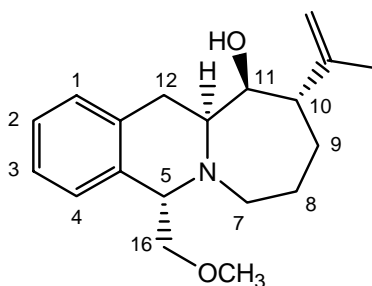
Molmasse: 301.44 g/mol

Ausbeute: 699 mg (quantitativ)

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[10]

13. Versuche zu Kap. 2.2

(5*S*,10*S*,11*S*,11*aS*)-5-Methoxymethyl-10-isopropenyl-11-hydroxy-5,6,7,8,9,10,11,11*a*,12-octahydro-azepino[1,2-*b*]isochinolin (52a)

[illegible]

Bruttoformel: $C_{19}H_{27}NO_2$

Molmasse: 301.44 g/mol

Ausbeute: 220 mg (0.73 mmol, 81%), Rohausbeute vor HPLC

54 mg (0.18 mmol, 20%), isoliertes Diastereomer **52a**

$[\alpha]_D^{22} = -20.1^\circ$, ($c = 1.97$, in CH_3CN)

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3416\text{ cm}^{-1}$ (br, OH), 3065, 3022 (C-H, arom.), 2923 (C-H, aliph.), 1604, 1493 (s, C=C, arom.), 1111 (s, C-O), 750 (1,2-disubst. Aromat).

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6):

$\delta = 7.13 - 7.15$ (m, 2H, 3-H, 4-H), 7.03 – 7.06 (m, 1H, 2-H), 6.97 – 6.99 (m, 1H, 1-H), 4.79 - 4.80 (m, 1H, 14- H_a), 4.75 – 4.76 (m, 1H, 14- H_b), 4.02 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, 5-H), 3.61 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 16- H_a), 3.55 ('d', 1H, $J = 2.5$ Hz, 11-H), 3.31 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 16- H_b), 3.29 (ddd, 1H, $J = 9.5$ Hz, $J = 4.3$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 11a-H), 3.03 (s, 3H, OCH_3), 2.93 – 2.99 (m, 2H, 7- H_a , 7- H_b), 2.78 (dd, 1H, $J = 15.9$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 12- H_a), 2.53 (dd, 1H, $J = 15.9$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 12- H_b), 2.35 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, 10-H), 1.97 – 2.08 (m, 1H, 9- H_a), 1.63 (s, 3H, CH_3), 1.50 – 1.69 (m, 2H, 8- H_a , 8- H_b), 1.41 – 1.49 (m, 1H, 9- H_b).

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6):

$\delta = 150.8$ (C-13), 137.9 (C-12a), 135.1 (C-4a), 129.1, 127.8, 126.6, 125.7 (C-1, C-2, C-3, C-4), 110.2 (C-14), 75.7 (C-16, C-11), 64.7 (C-5), 60.2 (C-11a), 58.7 (OCH_3), 52.7 (C-7), 47.2 (C-10), 32.9 (C-12), 30.3 (C-8), 25.9 (C-9), 22.2 (C-15).

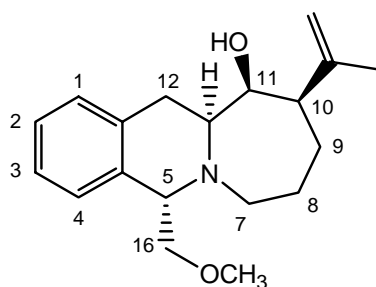
MS (EI):

m/z (%) = 256 (100) [$C_{17}H_{22}NO^+$], 146 (13) [$C_{10}H_{12}N^+$], 130 (12) [$C_9H_8N^+$], 115 (7) [$C_9H_7^+$], 55 (6) [$C_4H_7^+$].

MS (CI, CH_4):

m/z (%) = 302 (85) [$M^+ + 1$], 270 (14) [$C_{18}H_{24}NO^+$], 256 (100) [$C_{17}H_{22}NO^+$].

(5*S*,10*R*,11*S*,11*aS*)-5-Methoxymethyl-10-isopropenyl-11-hydroxy-5,6,7,8,9,10,11,11*a*,12-octahydro-azepino[1,2-*b*]isochinolin (52b**)**



AAV 2

350 mg (1.16 mmol) **51**

0.307 ml (2.42 mmol) Bortrifluorid Etherat

Bruttoformel: C₁₉H₂₇NO₂

Molmasse: 301.44 g/mol

Ausbeute: 278 mg (0.92 mmol, 80%), Rohausbeute vor HPLC)

41 mg (0.14 mmol, 12%), isoliertes Diastereomer **52b**)

$[\alpha]_D^{22} = +6.0^\circ$, ($c = 0.90$, in CH₃CN)

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3417 \text{ cm}^{-1}$ (br, OH), 3066, 3024 (C-H, arom.), 2922, 2871, 2808 (C-H, aliph.), 1644, 1603, 1491 (s, C=C, arom.), 1106 (s, C-O), 742 (1,2-disubst. Aromat).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆):

$\delta = 7.13 - 7.09$ (m, 2H, 3-H, 4-H), 7.05 – 7.02 (m, 1H, 1-H), 7.02 – 6.99 (m, 1H, 4-H), 4.92 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 2H, 14-H), 3.92 (t, 1H, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 5-H), 3.67 (s, 1H, 11-H), 3.56 (dd, 1H, $J = 9.5 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 16-H_a), 3.46 (dd, 1H, $J = 9.5 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 16-H_b), 3.06 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (dd, 1H, $J = 14.8 \text{ Hz}$, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 12-H_a), 2.70 – 2.62 (m, 2H, 7-H_a, 11a-H), 2.45 (dd, 1H, $J = 14.8 \text{ Hz}$, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 12-H_b), 2.34 (ddd, $J = 11.2 \text{ Hz}$, $J = 6.3 \text{ Hz}$, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, 7 H_b), 1.90 (t, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 3H, 15-H), 1.87 – 1.82 (m, 1H, 9-H_a), 1.84 (s, 1H, 10-H), 1.60 - 1.54 (m, 1H, 8-H_a), 1.46 – 1.40 (m, 1H, 9-H_b), 1.21 – 1.13 (m, 1H, 8-H_b).

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6):

δ = 149.6 (C-13), 137.6 (C-12a), 137.5 (C-4a), 127.6 (C-1), 127.1 (C-2), 125.9 (C-3), 125.1 (C-4), 110.5 (C-14), 75.4 (C-11), 72.6 (C-16), 60.3 (C-5), 58.7 (C-11a), 58.6 (OCH_3), 54.3 (C-10), 49.4 (C-7), 33.2 (C-12), 27.5 (C-8), 25.0 (C-9), 22.4 (C-15).

MS (EI):

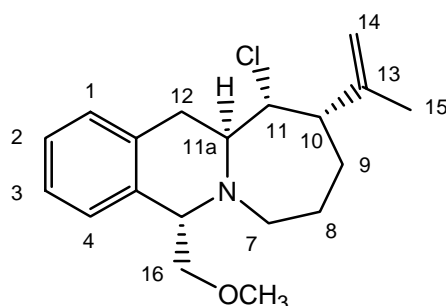
m/z (%) = 256 (100) [$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}^+$], 146 (27) [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+$], 130 (22) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}^+$], 115 (8) [C_9H_7^+], 55 (8) [C_4H_7^+].

MS (CI, CH_4):

m/z (%) = 302 (88) [$\text{M}^+ + 1$], 270 (18) [$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}^+$], 256 (100) [$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}^+$].

14. Versuche zu Kap. 2.6

(5*S*,10*S*,11*R*,11*aS*)-5-Methoxymethyl-10-isopropenyl-11-chlor-5,6,7,8,9,10,11,11*a*,12-octahydro-azepino[1,2-*b*]isochinolin (**59**)



Es werden 30 mg (0.1 mmol) des Alkohols **52a** in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 12 mg (0.01 mmol) DMAP und 28 μl (0.2 mmol) Triethylamin versetzt. Zu der Lösung werden bei -10°C 10 μl (0.12 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben. Die Reaktionslösung wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Hydrolyse mit 3 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die wäßrige Phase dreimal mit je 2 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird ein gelbes Öl erhalten, das anschließend mittels HPLC an Kieselgel- NH_2 und Hexan/Isopropanol (17:1) als Laufmittel gereinigt wird. Es werden 12 mg (0.04 mmol) eines gelben Öls erhalten.

Bruttoformel: $C_{19}H_{26}NClO$

Molmasse: 319.87 g/mol

Ausbeute: 12 mg (0.04 mmol, 40 %), gelbes Öl

$$[\alpha]_D^{22} = -26.0^\circ, (c = 1.20, \text{ in } CHCl_3)$$

IR (Film):

$\tilde{\nu} = 3071, 3026, 3023$ (C-H, arom.), 2925, 2871, 2855 (C-H, aliph.), 1650 (s, C=C, olefin.), 1606, 1455 (s, C=C, arom.), 1113 (s, C-O-C, Ether), 746 (m, 1,2-disubst. Aromat).

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6):

$\delta = 7.14$ ppm ('d', 1H, 4-H), 6.97 – 7.06 (m, 2H, 2-H, 3-H), 6.88 ('d', 1H, 1-H), 4.81 (s, 2H, 14-H_a, 14-H_b), 4.01 – 4.05 (m, 2H, 5-H, 11-H), 3.71 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, 11a-H), 3.47 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, 16-H_a), 3.21 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, 16-H_b), 3.02 – 3.16 (m, 2H, 7-H_a, 7-H_b), 2.90 (s, 3H, OCH₃), 2.80 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, 12-H_a), 2.72 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, 12-H_b), 2.41 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, 10-H), 1.99 – 2.13 (m, 1H, 9-H_a), 1.44 – 1.63 (m, 3H, 8-H_a, 8-H_b, 9-H_b), 1.50 (s, 3H, CH₃),

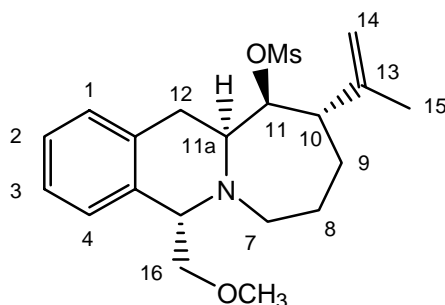
^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6):

$\delta = 147.7$ (C-13), 134.4 (C-12a), 129.2 (C-1), 128.1 (C-4a), 127.9, 126.8, 126.0 (C-2, C-3, C-4), 111.8 (C-14), 76.4 (C-16), 69.8 (C-11), 63.4 (C-11a), 62.6 (C-5), 58.7 (OCH₃), 52.8 (C-7), 47.9 (C-10), 35.2 (C-12), 28.6 (C-8), 26.9 (C-9), 21.9 (C-15).

MS (EI):

m/z (%) = 276 (32) [$C_{19}H_{26}N^{37}ClO^+ - CH_2OCH_3$], 274 (100) [$M^+ - CH_2OCH_3$], 238 (8), [$C_{17}H_{20}N^+$].

(5*S*,10*S*,11*S*,11*aS*)-5-Methoxymethyl-10-isopropenyl-11-mesyloxy-5,6,7,8,9,10,11,11*a*,12-octahydro-azepino[1,2-*b*]isochinolin (58)



Bruttoformel: C₂₀H₂₉NO₄S

Molmasse: 379.51 g/mol

IR (ATR):

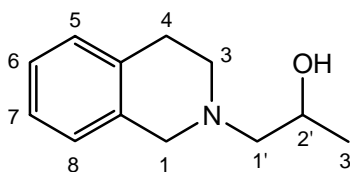
$\tilde{\nu}$ = 3062, 3025, 3019 cm⁻¹ (C-H, aromat.), 2933, 2872, 2824 (C-H, aliphat.), 1645 (s, C=C, aromat.), 1346, 1171 (s, O-Ms), 770, 753 (1,2-disubst. Aromat).

MS (EI):

m/z (%) = 283 (5) [M⁺ - OMs], 238 (100) [M⁺ - CH₂OCH₃-OMs].

15. Versuche zu Kap. 3.1

N-(2-Hydroxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (64)



Zu einer Lösung von 3.76 ml (30.0 mmol) Tetrahydroisochinolin in 80 ml abs. Dichlormethan werden unter Schutzgasatmosphäre tropfenweise 15 ml (30.0 mmol) Triethylaluminium (2M Lösung in Toluol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 30 min gerührt und anschließend tropfenweise mit 2.10 ml (30.0 mmol) Propenoxid versetzt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemp. wird mit 50 ml 2N Natronlauge hydrolysiert, die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Dich-

lormethan extrahiert und die vereinigten organ. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene Öl mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Ether/*n*-Pentan (2:1) aufgereinigt.

Bruttoformel: C₁₂H₁₇NO

Molmasse: 191.27 g/mol

Ausbeute: 4.55 g (23.8 mmol, 79 %), farbloses Öl

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3442 cm⁻¹ (br, OH), 3111, 3083, 3065 (C-H, arom.), 2967, 2927, 2802 (C-H, aliph.), 1608, 1454 (s, C=C, arom.), 1050 (s, C-O), 747, 707 (m, 1,2-disubst. Aromat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

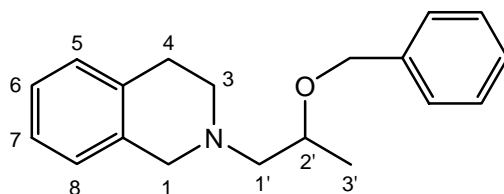
δ = 7.17 – 7.09 ppm (m, 3H, 5-H, 6-H, 7-H), 7.02 -7.00 (m, 1H, 8-H), 3.99 – 3.90 (m, 1H, 2'-H), 3.82 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, 1-H_a), 3.57 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, 1-H_b), 2.97 – 2.88 (m, 3H, 3-H_a, 1'-H), 2.72 – 2.66 (m, 1H, 3-H_b), 2.48 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, 4-H_a), 2.40 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H, 4-H_b), 1.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 134.5 (C-8a), 134.2 (C-4a), 128.6 (C-8), 126.5 (C-5), 126.2 (C-6), 125.6 (C-7), 65.4 (C-1'), 62.5 (C-2'), 55.9 (C-1), 50.9 (C-3), 29.1 (C-4), 19.9 (C-3').

MS (EI):

m/z (%) = 191 (2) [M⁺], 176 (2) [M⁺ - CH₃], 146 (100), [C₁₀H₁₂N⁺], 91 (6) [C₇H₇⁺].

***N*-(2-Benzoyloxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (65)**

Zu einer Suspension von 115 mg (2.88 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Mineralöl) in 15 ml abs. Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 500 mg (2.62 mmol) *N*-(2-Hydroxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **64** gegeben. Nach 30 min werden 0.34 ml (2.88 mmol) Benzylbromid zugetropft und die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Das organische Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die wäßrige Phase dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organ. Phasen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak.entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit *n*-Pentan/Ether (2:1) aufgereinigt.

Bruttoformel: C₁₉H₂₃NO

Molmasse: 281.39 g/mol

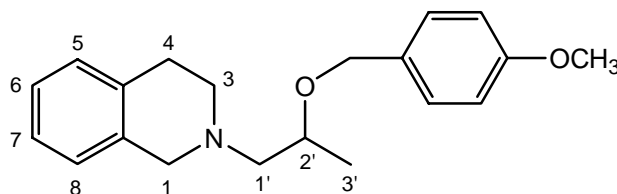
Ausbeute : 610 mg (21.7 mmol, 83 %), farbloses Öl

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.38 – 7.23 ppm (m, 5H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 7.12 -7.07 (m, 3H, 5-H, 6-H, 7-H), 6.98 – 6.96 (m, 1H, 8-H), 4.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, 1''-H_a), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, 1''-H_b), 3.85 – 3.77 (m, 1H, 2'-H), 3.69 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 1-H_a), 4.63 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 1-H_b), 2.88 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, 3-H), 2.82 – 2.71 (m, 2H, 1'-H), 2.74 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, 4-H_a), 2.50 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, 4-H_b), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 138.9 (C-2''), 134.9 (C-8a), 134.3 (C-4a), 128.6 (C-8), 128.3 (C-4'', C-6''), 127.6 (C-3'', C-7''), 127.4 (C-5''), 126.5 (C-5), 126.0 (C-6), 125.5 (C-7), 72.7 (C-1''), 70.6 (C-2'), 64.0 (C-1'), 56.7 (C-1), 51.5 (C-3), 29.1 (C-4), 18.6 (C-3').

***N*-(2-(*p*-Methoxybenzyloxy)propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (66)**

Zu einer Suspension von 92 mg (2.30 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Mineralöl) in 10 ml abs. Dimethylformamid wird unter Eiskühlung eine Lösung von 400 mg (2.09 mmol) *N*-(2-Hydroxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **64** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gegeben. Nach 30 min werden 0.31 ml (2.30 mmol) Benzylbromid zugegeben und die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit 20 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 5 ml Ether extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organ. Phasen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit *n*-Pentan/Ether (2:1) aufgereinigt.

Bruttoformel: C₂₀H₂₅NO₂

Molmasse: 311.41 g/mol

Ausbeute : 490 g (1.58 mmol, 79 %), farbloses Öl

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3064, 3022, 3001 cm⁻¹ (C-H, arom.), 2966, 2950, 2931 (C-H, aliph.), 1612, 1464 (s, C=C, arom.), 1036 (s, C-O), 747, 742 (m, 1,2-disubst. Aromat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.30 – 7.26 ppm (m, 2H, 3''-H, 7''-H), 7.12 -7.07 (m, 3H, 5-H, 6-H, 7-H), 6.98 – 6.96 (m, 1H, 8-H), 6.87 – 6.84 (m, 2H, 4''-H, 6''-H), 4.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, 1''-H_a), 4.50 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, 1''-H_b), 3.81 – 3.77 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 1-H_a), 3.61 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 1-H_b), 2.88 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, 3-H), 2.82 – 2.69 (m, 2H, 1'-H), 2.72 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, 4-H_a), 2.48 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, 4-H_b), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

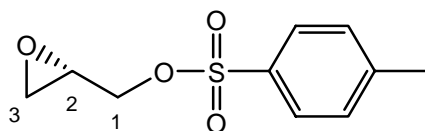
$\delta = 159.0$ (C-5"), 135.0 (C-2"), 134.4 (C-8a), 131.0 (C-4a), 129.2 (C-3", C-7"), 128.6 (C-8), 126.5 (C-5), 126.0 (C-6), 125.5 (C-7), 113.7 (C-4", C-6"), 72.4 (C-2'), 70.2 (C-1"), 64.0 (C-1'), 56.6 (C-1), 55.2 (OCH_3), 51.5 (C-3), 29.1 (C-4), 18.6 (C-3').

MS (EI):

m/z (%) = 310 (1) $[\text{M}^+ - \text{H}]$, 176 (8) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{H}]$, 146 (100), $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+]$.

16. Versuche zu Kap. 3.2.2

(S)-*p*-Toluolsulfonsäureglycidylester (73)



Es werden 4.50 g (60.75 mmol) (*R*)-2,3-Epoxypropanol und 9.30 ml (66.83 mmol) Triethylamin in 200 ml abs. Dichlormethan gelöst und bei -10°C portionsweise mit 11.58 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und anschließend 16 h bei -10°C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemp. erwärmt und mit je 50 ml 5 %iger Schwefelsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organ. Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Ether/*n*-Pentan (1:2) aufgereinigt. Es werden 10.10 g (73 %) eines farblosen Feststoffes isoliert.

Bruttoformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$

Molmasse: 228.26 g/mol

Ausbeute : 10.1 g (44.3 mmol, 73 %), farbloser Feststoff

GC-Reinheit: 96 %

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

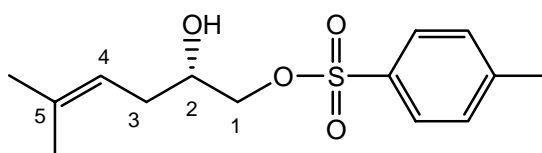
$\delta = 7.80$ ppm (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 2'-H, 6'-H), 7.36 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 3'-H, 5'-H), 4.26 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1-H_b), 3.94 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1-H_b), 3.21 – 3.16

(m, 1H, 2-H), 2.81 (dd, 1H, $J = 4.7$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 3-H_a), 2.62 (dd, 1H, $J = 4.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 3-H_a), 2.45 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 145.1$ ppm (C-4'), 132.6 (C-1'), 129.9 (C-3', C-5'), 127.9 (C-2', C-6'), 70.4 (C-1), 48.8 (C-2), 44.5 (C-3), 21.6 (CH₃).

(S)-2-Hydroxy-5-methyl-4-hexenyl-4-methylbenzylsulfonat (79)



In einem 100 ml Dreihalskolben werden 231 mg (10.0 mmol) Magnesiumspäne mit 4 ml abs. Tetrahydrofuran überschichtet und mit einem Iodkristall versetzt. Es wird tropfenweise eine Lösung von 1.0 ml (10.0 mmol) 1-Brom-2-methyl-1-propen in 15 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Springt die Grignard Reaktion nur langsam an, werden 1-3 Tropfen 1,2-Dibromethan zu der Lösung gegeben. Nach beendeter Zugabe des Bromids wird die Reaktionslösung auf 35°C erhitzt, bis sich die Magnesiumspäne vollständig aufgelöst haben. Das hergestellte Grignard-Reagenz wird bei -35°C zu einer Lösung von 5 ml einer 0.1 M Lithiumtetrachlorocuprat-Lösung in 60 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Die Reaktionslösung wird 45 min bei -35°C gerührt und anschließend tropfenweise mit einer Lösung von 2.28 g (*S*)-*p*-Toluolsulfonsäureglycidylester **70** in 20 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Nach 6 h Rühren bei -35°C wird die Reaktion durch Zugabe von 25 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Die wäßrige Phase wird viermal mit je 15 ml Ether extrahiert und die vereinigten organ. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Ether/*n*-Pentan (3:2) aufgereinigt. Da das Produkt und nicht umgesetztes Tosylat **73** nur angetrennt werden, wird die Mischfraktion durch präparative HPLC an einer Kieselgel-Phase mit Hexan/Ethylester (80:20) aufgetrennt. Je nach Reaktionsverlauf werden 37 – 56 % Produkt, 22 -36 % Edukt sowie schwankende Anteile des Bromides **80** isoliert.

Bruttoformel: $C_{14}H_{20}O_4S$

Molmasse: 284.4 g/mol

Ausbeute: 1.13 - 1.71 g (3.97 – 6.01 mmol, 37 - 56%), farblose Flüssigkeit

GC-Reinheit: 98 %

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ = 7.80 ppm (d, 2H, J = 8.3 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.37 (dd, 2H, J = 8.3 Hz, J = 0.6 Hz, 3'-H, 5'-H), 5.07 – 5.02 (m, 1H, 4-H), 4.04 (dd, 1H, J = 10.0 Hz, J = 3.4 Hz, 1-H_a), 3.92 (dd, 1H, J = 10.0 Hz, J = 6.7 Hz, 1-H_b), 3.83 (dddd, 1H, J = 6.7 Hz, J = 6.6 Hz, J = 6.6 Hz, J = 3.4 Hz, 2-H), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.21 – 2.12 (m, 3H, 3-H, OH), 1.69 (s, 3H, 6-H), 1.59 (s, 3H, 7-H).

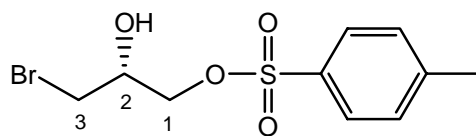
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

δ = 145.0 ppm (C-4'), 135.9 (C-1'), 132.6 (C-5), 129.9 (C-3', C-5'), 127.9 (C-2', C-6'), 118.1 (C-4), 73.2 (C-1), 69.4 (C-2), 31.7 (C-3), 25.8 (CH_3), 21.6 (C-6), 17.9 (C-7).

MS (EI):

m/z (%) = 266 (18) [M^+ - 18], 215 (18) [$C_9H_{11}O_4S^+$], 155 (74) [$C_7H_7O_2S^+$], 111 (28) [M^+ - 155], 91 (100) [$C_7H_7^+$].

(S)-3-Brom-2-hydroxypropyl-4-methylbenzylsulfonat (80)



Bruttoformel: $C_{10}H_{13}BrO_4S$

Molmasse: 309.2 g/mol

GC-Reinheit: 96 %, farblose Flüssigkeit

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3539 cm^{-1} (br, OH), 3062 (C-H, olefin.), 2969, 2948, 2923, 2919 (s, C-H, aliph.), 1598 (C=C, olefin.), 1359, 1177 ($-SO_2-O-$), 1097 (s, C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ = 7.81 ppm (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.37 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 3'-H, 5'-H), 4.13 (d, 1H, J = 0.9 Hz, 3-H_a), 4.12 (s, 1H, 3-H_b), 4.05 (m, 1H, 2-H), 3.48 (dd, 1H, J = 10.7 Hz, J = 5.2 Hz, 1-H_a), 3.43 (dd, 1H, J = 10.7 Hz, J = 5.3 Hz, 1-H_b), 2.76 (d, 1H, J = 6.3 Hz, OH), 2.46 (s, CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

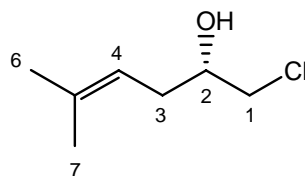
δ = 145.3 ppm (C-4'), 132.2 (C-1'), 130.0 (C-3', C-5'), 127.9 (C-2', C-6'), 70.5 (C-1), 68.6 (C-2), 33.7 (C-3), 21.6 (CH₃).

MS (EI):

m/z (%) = 310 (2) [M^+], 280 (16) [$\text{M}^+ - 30$], 215 (15) [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4\text{S}^+$], 155 (74) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}^+$], 91 (100) [C_7H_7^+].

17. Versuche zu Kap. 3.2.3

(S)-1-Chlor-2-hydroxy-5-methyl-4-hexen (82)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden 206 mg (1.08 mmol) Kupfer(I)iodid in 40 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert und bei -10°C tropfenweise mit 21.6 ml (10.8 mmol) einer 0.5 M Lösung von 2-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid in Ether versetzt. Die Reaktionslösung wird 45 min bei -10°C gerührt, auf -78°C abgekühlt und anschließend langsam mit 1.00 g (10.81 mmol) (S)-Epichlorhydrin versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht auf Raumtemp. erwärmt und anschließend durch Zugabe von 15 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert und die vereinigten organ. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt durch Vakuumdestillation (Sdp. $82\text{--}85^\circ\text{C}/40\text{ mbar}$) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Bruttoformel: $C_7H_{13}ClO$

Molmasse: 148.63 g/mol

Ausbeute: 1.39 g (9.35 mmol, 87 %), farblose Flüssigkeit

GC-Reinheit: 97 %

$$[\alpha]_D^{22} = +8.3^\circ (c = 1.20, \text{ in } CHCl_3)$$

IR (Film):

$\tilde{\nu} = 3384 \text{ cm}^{-1}$ (br, OH), 3048 (C-H, olefin.), 2969, 2916, 2860, 2731 (s, C-H, aliph.), 1673, 1648 (C=C, olefin.), 1437 (O-H, Deformationsschwingung), 1053 (s, C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 5.14$ ppm (m, 1H, 4-H), 3.82 (ddd, $J = 13.0$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, 2-H), 3.63 (dd, $J = 11.1$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, 1- H_a), 3.50 (dd, $J = 11.1$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, 1- H_b), 2.31 - 2.28 (m, 3H, 3-H, OH), 1.73 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, 6-H), 1.65 (s, 3H, 7-H).

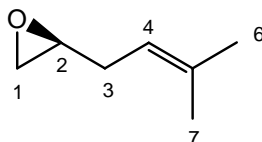
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 135.7$ ppm (C-5), 118.5 (C-4), 71.4 (C-2), 49.6 (C-1), 33.0 (C-3), 25.8 (C-6), 17.9 (C-7).

MS (EI):

m/z (%) = 150 (12) [$C_7H_{13}^{37}ClO^+$], 148 (35) [M^+], 81 (47) [$C_6H_9^+$], 69 (100), [$C_5H_9^+$], 41 (94) [$C_3H_5^+$].

(2S)-1,2-Epoxy-5-methyl-4-hexen (21)



Eine Mischung von 1.24 g (8.34 mmol) (2S)-1-Chlor-2-hydroxy-5-methyl-4-hexen **82** und 565 mg (10.1 mmol) pulverisiertem Kaliumhydroxid wird in einer Destillationsapparatur unter Vakuum erhitzt, bis bei 48-50°C/140 mbar das Produkt als farblose Flüssigkeit destilliert.

Bruttoformel: $C_7H_{12}O$

Molmasse: 112.17 g/mol

Ausbeute: 934 mg (8.33 mmol, 99 %), farblose Flüssigkeit

GC-Reinheit: 97 %

$$[\alpha]_D^{22} = +23.2^\circ (c = 1.31, \text{ in } CHCl_3)$$

IR (Film):

$\tilde{\nu} = 3048 \text{ cm}^{-1}$ (C-H, olefin.), 2981, 2918, 2859, 2734 (s, C-H, aliph.), 1675 (C=C, olefin.), 1111 (s, C-O), 836 (C-H, olefin.).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6):

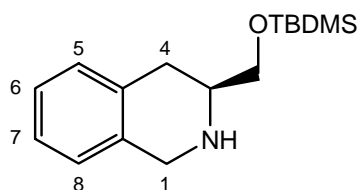
$\delta = 5.14$ ppm (m, 1H, 4-H), 2.65 (dddd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, $J = 5.4 \text{ Hz}$, $J = 3.8 \text{ Hz}$, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 2.33 (dd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H, 1- H_a), 2.18 – 2.11 (m, 1H, 3- H_a), 2.14 (dd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, 1- H_b), 2.06 – 1.99 (m, 1H, 3- H_b), 1.59 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 3H, 6-H), 1.43 (s, 3H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6):

$\delta = 134.1$ ppm (C-5), 119.2 (C-4), 51.4 (C-2), 45.9 (C-1), 31.4 (C-3), 25.7 (C-6), 17.7 (C-7).

MS (EI):

m/z (%) = 112 (29) [M^+], 97 (50) [$C_6H_9O^+$], 81 (42) [$C_5H_5O^+$], 79 (83) [$C_6H_7^+$], 69 (93) [$C_5H_9^+$], 67 (92) [$C_5H_7^+$], 41 (100) [$C_3H_5^+$].

18. Versuche zu Kap. 3.3**(3*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (83)**

AAV 2

2.00 g (12.3 mmol) **33**

2.04 g (30.0 mmol) Imidazol

0.08 g (0.61 mmol) DMAP

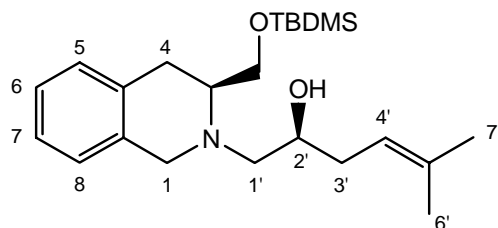
1.96 g (13.0 mmol) TBDMSCl

Chromatographie

Kieselgel, Pentan / Essigester 15:1, $R_f = 0.1$ Bruttoformel: $C_{16}H_{27}NOSi$

Molmasse: 277.48 g/mol

Ausbeute: 3.21 g (11.6 mmol, 94 %), farbloses Öl

Die NMR spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur. ^[10]**(2'*S*,3*S*)-*N*-(2-Hydroxy-5-methyl-4-hexenyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (84)**

AAV 3

247 mg (0.89 mmol) **83**

0.58 ml (1.16 mmol) Triethylaluminium (2M Lösung in Toluol)

100 mg (0.89 mmol) (2*S*)-1,2-Epoxy-5-methyl-4-hexen **21**

Chromatographie

Kieselgel, Pentan/Essigester (10:1), $R_f = 0.24$

Bruttoformel: $C_{23}H_{39}NO_2Si$

Molmasse: 389.65 g/mol

Ausbeute: 243 mg (0.62 mmol, 70 %), farbloses Öl

GC-Reinheit: 100 %, R_t (Methode 4): 11.08 min

$$[\alpha]_D^{22} = +23.2^\circ (c = 1.31, \text{ in } CHCl_3)$$

IR (Film):

$\tilde{\nu} = 3452 \text{ cm}^{-1}$ (br, OH), 3064, 3046, 3023 (m, C-H, arom.), 2954, 2928, 2905, 2897 (s, C-H, aliph.), 1496 (m), 1104 (s), 1036 (m), 836 (s, C-H, olefin.), 776 (s, 1,2-disubst. Aromat).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 7.15 - 7.08$ ppm (m, 3H, 5-H, 6-H, 7-H), 7.03 – 7.00 (m, 1H, 8-H), 5.19 ('tq', $J = 7.2$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, 4'-H), 3.89 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 1-H_a), 3.80 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 1-H_b), 3.77 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, 1''-H_a), 3.73 – 3.67 (m, 1H, 2'-H), 3.18 – 3.12 (m, 1H, 3-H), 3.55 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, 1''-H_b), 2.97 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, 4-H_a), 2.78 (dd, $J = 13.1$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, 1'-H_a), 2.67 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, 4-H_b), 2.50 (dd, $J = 13.1$ Hz, $J = 10.6$ Hz, 1H, 1'-H_b), 2.27 – 2.20 (m, 1H, 3'-H_a), 2.13 – 2.04 (m, 1H, 3'-H_b), 1.71 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 7'-H), 1.62 (s, 3H, 6'-H), 0.88 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.02 (s, 6H, Si- $(CH_3)_2$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 134.1$ ppm (C-5'), 133.7 (C-4a), 133.5 (C-8a), 129.1 (C-5), 126.5 (C-6), 126.3 (C-7), 125.7 (C-8), 119.9 (C-4'), 67.0 (C-2'), 62.7 (C-1''), 59.8 (C-1'), 59.7 (C-3), 51.1 (C-1), 33.4 (C-3'), 29.3 (C-4), 25.8 ($C(CH_3)_3$), 25.8 (C-6'), 18.2 ($C(CH_3)_3$), 17.9 (C-7'), -5.4 (Si- CH_3), -5.5 (Si- CH_3).

MS (EI):

m/z (%) = 374 (1) [$M^+ - 15$], 290 (30) [$M^+ - C_6H_{11}O$], 258 (25) [$M^+ - C_6H_{15}SiO$], 244 (100) [$M^+ - C_7H_{17}SiO$], 130 (24) [$C_9H_8N^+$].

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3064 cm^{-1} , 3026 (m, C-H, arom.), 2954, 2927, 2882, 2855 (s, C-H, aliph.), 1675, 1496 (s, C=C, arom.), 1092, 1069 (s, C-O), 833 (s, C-H, olefin.), 773, 738 (s, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ = 7.36 – 7.34 ppm (m, 2H, 3''-H, 7''-H), 7.31 – 7.24 (m 3H, 4''-H, 5''-H, 6''-H), 7.16 - 7.09 (m, 3H, 5-H, 6-H, 7-H), 6.99 – 6.97 (m, 1H, 8-H), 5.19 ('tq', J = 7.2 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, 4'-H), 4.63 (s, 2H, 1''-H), 3.84 (d, J = 15.4 Hz, 1H, 1-H_a), 3.80 – 3.76 (m, 1H, CH_2OSi), 3.78 (d, J = 15.4 Hz, 1H, 1-H_b), 3.63 – 3.57 (m, 1H, 2'-H), 3.48 (dd, J = 10.1 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, CH_2OSi), 3.08 (dddd, J = 7.5 Hz, J = 5.3 Hz, J = 5.1 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, 3-H), 2.98 (dd, J = 16.3 Hz, J = 5.3 Hz, 1H, 4-H_a), 2.87 (dd, J = 13.7 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, 1'-H_a), 2.76 (dd, J = 13.7 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, 1'-H_b), 2.73 (dd, J = 16.3 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, 4-H_b), 2.35 – 2.23 (m, 2H, 3'-H), 1.71 (d, J = 1.2 Hz, 3H, 7'-H), 1.61 (d, J = 0.9 Hz, 3H, 6'-H), 0.87 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.01 (s, 6H, $\text{Si-(CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ = 139.2 ppm (C-2''), 135.0 (C-5'), 134.3 (C-8a), 133.2 (C-4a), 128.9 (C-5), 128.2 (C-4'', C-6''), 127.7 (C-3'', C-7''), 127.3 (C-4''), 126.3 (C-8), 126.1 (C-6), 125.4 (C-7), 120.5 (C-4'), 78.2 (C-2'), 71.5 (C-1''), 62.9 (CH_2OSi), 59.6 (C-3), 58.5 (C-1'), 52.2 (C-1), 31.4 (C-3'), 29.9 (C-4), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (C-7'), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.9 (C-6'), -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

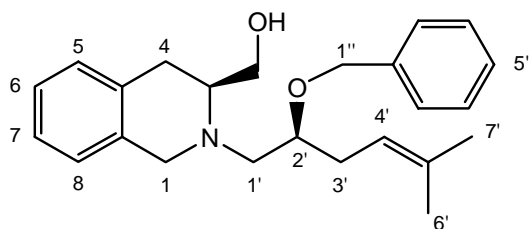
MS (EI):

m/z (%) = 334 (100) [M^+ - $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{SiO}$], 290 (30) [M^+ - $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}$], 91 (9) [C_7H_7^+].

CHN-Analyse:

$\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Si}$	ber. C 75.10 %	H 9.45 %	N 2.92 %
	gef. C 74.85 %	H 9.51 %	N 2.78 %

(2'S,3S)-N-(2-Benzoyloxy-5-methyl-4-hexenyl)-3-(hydroxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (86)



Eine Lösung von 170 mg (0.35 mmol) (2'S,3S)-N-(2-Benzoyloxy-5-methyl-4-hexenyl)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **85** in 5 ml Tetrahydrofuran wird mit 1.05 ml (1.05 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid (1M Lösung in Tetrahydrofuran + 5% Wasser) versetzt. Die Lösung wird 24 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit 10 ml Wasser hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase viermal mit je 8 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wird im Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Bruttoformel: C₂₄H₃₁NO₂

Molmasse: 365.51 g/mol

Ausbeute: 122 mg (0.33 mmol, 94 %), gelbliches Öl

GC-Reinheit: 93 %, R_t (Methode 4) = 12.42 min

$$[\alpha]_D^{22} = +31.6^\circ (c = 1.14, \text{ in } \text{CHCl}_3)$$

IR (ATRr):

$\tilde{\nu} = 3486 \text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 3068, 3056, 3022 (m, C-H, arom.), 2976, 2953, 2886 (s, C-H, aliph.), 1500, 1471 (s, C=C, arom.), 1068 (s, C-O), 823 (s, C-H, olefin.).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7.31 - 7.24 \text{ ppm}$ (m, 4H, 3''-H, 7''-H, 4''-H, 6''-H), 7.22 – 7.18 (m, 1H, 5''-H), 7.08 - 7.05 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.00 – 6.98 (m, 1H, 5H), 6.94 – 6.92 (m, 1H, 8-H), 5.08 – 5.03 (m, 1H, 4'-H), 4.59 (d, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H, 1''-H_a), 4.48 (d, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1''-H_b), 3.81 (s, 2H, 1-H), 3.58 –

3.52 (m, 2H, 2'-H, OH), 3.49 – 3.46 (m, 2H, CH₂OH), 3.15 (dddd, $J = 8.3$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.67 - 2.64 (m, 1H, 4-H_a), 2.61 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, 1'-H_a), 2.42 – 2.40 (m, 1H, 4-H_b), 2.38 – 2.36 (m, 1H, 1'-H_b), 2.25 – 2.11 (m, 2H, 3'-H), 1.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 7'-H), 1.50 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 6'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 138.1$ ppm (C-2''), 133.9 (C-4a), 133.7 (C-8a), 133.5 (C-5'), 128.6 (C-5), 128.0 (C-4'', C-6''), 127.6 (C-3'', C-7''), 127.3 (C-5''), 126.7 (C-8), 126.1 (C-6), 125.7 (C-7), 119.3 (C-4'), 77.1 (C-2'), 71.2 (C-1''), 62.0 (CH₂OH), 58.7 (C-3), 53.0 (C-1'), 51.9 (C-1), 30.5 (C-3'), 25.9 (C-4), 25.5 (C-7'), 17.6 (C-6').

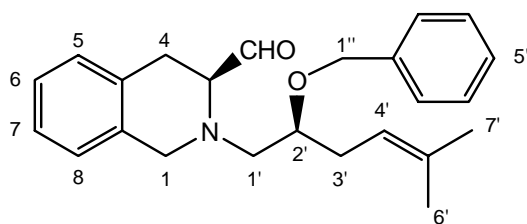
MS (EI):

m/z (%) = 365 (1) [M⁺], 334 (42) [M⁺ - CH₂OH], 176 (100) [C₁₄H₁₀NO⁺], 146 (10) [C₁₀H₁₂N⁺], 132 (12) [C₉H₁₀N⁺], 117 (10), 105 (10), 91 (26) [C₇H₇⁺].

CHN-Analyse:

C ₂₃ H ₃₉ NO ₂ Si	ber. C 78.86 %	H 8.55 %	N 3.83 %
	gef. C 78.68 %	H 8.64 %	N 3.78 %

(2'S,3S)-N-(2-Benzoyloxy-5-methyl-4-hexenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxaldehyd (87)



AAV 1	120 mg (0.33 mmol) 86
	148 μ l (1.64 mmol) Dimethylsulfoxid
	57 μ l (0.84 mmol) Oxalylchlorid
	250 μ l Triethylamin

Bruttoformel: C₂₄H₂₉NO₂

Molmasse: 363.50 g/mol

Ausbeute: 119 mg (quantitativ)

^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6):

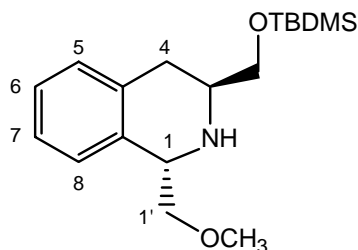
δ = 9.65 ppm (d, J = 1.1 Hz, 1H, CHO), 7.43 – 7.41 (m, 2H, 3''-H, 7''-H), 7.29 – 7.25 (m, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.21 – 7.17 (m, 1H, 5-H), 7.10 – 7.07 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.00 – 6.98 (m, 1H, 8-H), 6.89 – 6.84 (m, 1H, 8-H), 5.38 – 5.33 (m, 1H, 4'-H), 4.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H, 1''-H_a), 4.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H, 1''-H_b), 4.06 (d, J = 16.0 Hz, 1H, 1-H_a), 3.74 (d, J = 16.0 Hz, 1H, 1-H_b), 3.59 (ddd, J = 6.3 Hz, J = 6.1 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, 2'-H), 3.26 (ddd, J = 6.0 Hz, J = 5.7 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, 3-H), 2.90 (dd, J = 16.6 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, 4-H_a), 2.84 (dd, J = 13.6 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, 1'-H_a), 2.77 (dd, J = 13.6 Hz, J = 6.1 Hz, 1H, 1-H_b), 2.76 (dd, J = 16.6 Hz, J = 6.3 Hz, 1H, 4-H_b), 2.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H, 3'-H), 1.75 (d, J = 0.9 Hz, 3H, 7'-H), 1.63 (s, 3H, 6'-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6):

δ = 202.6 ppm (C=O), 139.9 (C-2''), 134.9 (C-5'), 133.5 (C-4a), 132.9 (C-8a), 129.2 (C-5), 128.7 (C-4'', C-6''), 128.1 (C-5''), 128.0 (C-3'', C-7''), 127.8 (C-4), 127.1 (C-8), 126.9 (C-6), 126.6 (C-7), 121.2 (C-4'), 78.9 (C-2'), 71.8 (C-1''), 67.4 (C-3), 58.3 (C-1'), 53.4 (C-1), 31.7 (C-3'), 26.8 (C-4), 26.1 (C-7'), 18.2 (C-6').

MS (EI):

m/z (%) = 361 (1) [M^+ - 2], 332 (25) [M^+ - 2 - CHO], 270 (30) [M^+ - 2 - C_7H_7], 172 (84) [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}^+$], 144 (48) [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}^+$], 91 (100) [C_7H_7^+].

19. Versuche zu Kap. 3.4**(1*S*,3*S*)-1-Methoxymethyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (88)**

AAV 2

1.2 g (5.79 mmol) **12**

0.96 g (14.12 mmol) Imidazol

0.06 g (0.43 mmol) DMAP

0.92 g (6.12 mmol) TBDMSCl

Chromatographie

Kieselgel, Pentan / Essigester (15:1), $R_f = 0.2$ Bruttoformel: $C_{18}H_{31}NO_2Si$

Molmasse: 321.50 g/mol

GC-Reinheit: 99 %, R_t (Methode 4) = 8.72 min

Ausbeute: 1.78 g (5.54 mmol, 96%), farbloses Öl

$$[\alpha]_D^{22} = -17.7^\circ (c = 1.31, \text{ in } CHCl_3)$$

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3335 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 3063, 3021 (m, C-H, arom.), 2954, 2926, 2885, 2854 (s, C-H, aliph.), 1675, 1492, 1454 (s, C=C, arom.), 1104, 1053 (s, C-O), 833 (s, C-H, olefin.), 773, 740 (s, 1,2-disubst. Aromat).

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 7.06 - 6.99$ ppm (m, 4H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 4.17 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.65 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, 1''-H_a), 3.48 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 9.8$ Hz, 1H, 1'-H_a), 3.43 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H, 1''-H_b), 3.39 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, 1'-H_b), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.18 – 3.11 (m, 1H, 3-H), 2.65 (s, br, 1H, NH), 2.56 (dd, $J = 15.9$ Hz,

$J = 3.9$ Hz, 1H, 4-H_a), 2.44 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 10.7$ Hz, 1H, 4-H_b), 0.84 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, Si-CH₃), 0.01 (s, 3H, Si-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 134.9$ ppm (C-4a), 134.8 (C-8a), 129.3 (C-8), 127.2 (C-5), 126.5 (C-6), 125.6 (C-7), 74.8 (C-1'), 67.1 (C-1''), 58.9 (O-CH₃), 55.2 (C-1), 48.6 (C-3), 31.6 (C-4), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.2 (C(CH₃)₃), -5.3 (Si-CH₃), -5.4 (Si-CH₃).

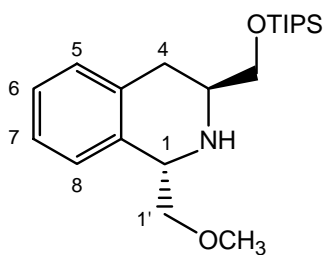
MS (EI):

m/z (%) = 276 (100) [$M^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$], 260 (38) [$M^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3 - \text{CH}_3$], 218 (15) [$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NOSi}^+$], 176 (23) [$M^+ - \text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 144 (29) [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}^+$].

CHN-Analyse:

$\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si}$	ber. C 68.89 %	H 9.85 %	N 3.34 %
	gef. C 68.81 %	H 10.04 %	N 3.24 %

(1*S*,3*S*)-1-Methoxymethyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin



AAV 2

1.0 g (4.82 mmol) **12**

0.82 g (14.12 mmol) Imidazol

0.03 g (0.22 mmol) DMAP

1.23 ml (5.79 mmol) TIPSCl

Chromatographie

Kieselgel, Pentan/Essigester (10:1), $R_f = 0.21$

Bruttoformel: $C_{21}H_{37}NO_2Si$

Molmasse: 363.60 g/mol

GC-Reinheit: 99 %, R_t (Methode 4) = 10.6 min

Ausbeute: 1.4 g (3.85 mmol, 80%), farbloses Öl

$$[\alpha]_D^{22} = -21.6^\circ (c = 1.15, \text{ in } CHCl_3)$$

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3335 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 2941, 2919, 2890, 2863 (s, C-H, aliphat.), 1492, 1455 (s, C=C, aromat.), 1112, 1067 (s, C-O), 881 (s, C-H, olefin.), 790, 741 (s, 1,2-disubst. Aromat).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 7.16 - 7.08$ ppm (m, 4H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 4.28 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.84 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, 1''-H_a), 3.63 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, 1''-H_b), 3.58 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 9.8$ Hz, 1H, 1'-H_a), 3.47 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, 1'-H_b), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.31 – 3.24 (m, 1H, 3-H), 3.06 (s, br, 1H, NH), 2.64 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, 4-H_a), 2.53 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 10.7$ Hz, 1H, 4-H_b), 1.15 – 1.12 (m, 21H, Si-(CH(CH₃)₂)₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 134.9$ ppm (C-4a), 134.8 (C-8a), 129.2 (C-8), 127.3 (C-5), 126.5 (C-6), 125.5 (C-7), 74.7 (C-1'), 67.6 (C-1''), 58.8 (O-CH₃), 55.2 (C-1), 48.8 (C-3), 31.6 (C-4), 17.9 (Si-CH(CH₃)₂), 11.9 (Si-CH(CH₃)₂).

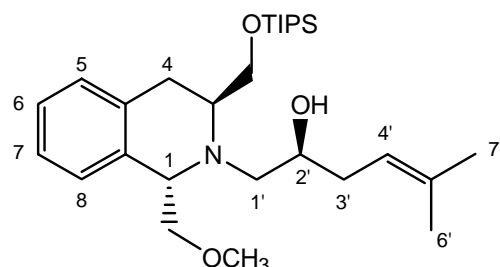
MS (EI):

m/z (%) = 318 (100) [$M^+ - CH_2OCH_3$], 274 (42) [$M^+ - CH_2OCH_3 - C_3H_7$], 176 (56) [$M^+ - CH_2OSi(C_3H_7)_3$], 144 (36) [$C_{10}H_{10}N^+$], 109 (46).

CHN-Analyse:

$C_{23}H_{39}NO_2Si$	ber. C 69.37 %	H 10.26 %	N 3.85 %
	gef. C 69.05 %	H 10.46 %	N 3.74 %

(1*S*,2'*S*,3*S*)-*N*-(2-Hydroxy-5-methyl-4-hexenyl)-1-methoxymethyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (92)



AAV 3 1.30 g (3.58 mmol) (1*S*,3*S*)-1-Methoxymethyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin
 2.45 ml (4.65 mmol) Triethylaluminium (1.9 M Lösung in Toluol)
 401 mg (3.58 mmol) (2*S*)-1,2-Epoxy-5-methyl-4-hexen **21**
 Chromatographie Kieselgel, Pentan/Essigester (10:1), $R_f = 0.22$

Bruttoformel: $C_{28}H_{49}NO_3Si$

Molmasse: 475.78 g/mol

GC-Reinheit: 98 %, R_t (Methode 4) = 13.12 min

Ausbeute: 1.35 g (2.84 mmol, 79%), farbloses Öl

$$[\alpha]_D^{22} = -21.6^\circ (c = 1.15, \text{ in } CHCl_3)$$

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3459 \text{ cm}^{-1}$ (O-H), 3060, 3018 (s, C-H, arom.), 2942, 2923, 2891, 2865 (s, C-H, aliph.), 1456 (s, C=C, arom.), 1104, 1061 (s, C-O), 881 (s, C-H, olefin.), 788, 744 (s, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 7.23 - 7.16 \text{ ppm}$ (m, 4H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 5.24 – 5.19 (m, 1H, 4'-H), 3.95 (dd, $J = 8.7 \text{ Hz}$, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H, 1-H), 3.91 (dd, $J = 10.1 \text{ Hz}$, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H, CH_2OSi), 3.78 (dd, $J = 10.1 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, CH_2OSi), 3.79 – 3.66 (m, 1H, 2'-H), 3.65 (dd, $J = 10.0 \text{ Hz}$, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H, CH_2OCH_3), 3.54 (dd, $J = 10.0 \text{ Hz}$, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H, CH_2OCH_3), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.37 – 3.32 (m, 1H, 3-H), 2.70 – 2.68 (m, 2H, 4-H), 2.44 – 2.34 (m, 2H, 3'-H),

2.23 - 2.16 (m, 1H, 1''-H_a), 2.07 – 1.99 (m, 1H, 1'-H_b), 1.57 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, 7'-H), 1.50 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, 6'-H), 1.12 – 1.09 (m, 21H, Si-(CH(CH₃)₂)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 135.8$ ppm (C-5'), 134.1 (C-4a), 133.2 (C-8a), 129.4 (C-5), 128.5 (C-8), 126.5 (C-6), 125.9 (C-7), 120.2 (C-4'), 75.9 (CH₂OCH₃), 66.7 (C-2'), 65.6 (CH₂OSi), 60.7 (C-1), 59.0 (OCH₃), 54.3 (C-3), 52.5 (C-1'), 33.2 (C-3'), 26.6 (C-4), 25.8 (C-7'), 18.0 (Si-CH(CH₃)₂), 17.9 (C-6'), 11.9 (Si-CH(CH₃)₂).

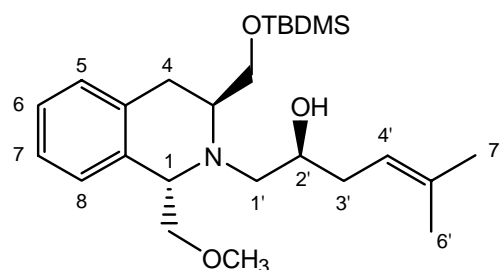
MS (EI):

m/z (%) = 430 (100) [M^+ - CH₂OCH₃], 288 (91) [M^+ - CH₂OSi(C₃H₇)₃], 376 (10) [M^+ - CH₂OCH₃ - 54], 144 (15) [C₁₀H₁₀N⁺].

CHN-Analyse:

C ₂₃ H ₃₉ NO ₂ Si	ber. C 70.68 %	H 10.38 %	N 2.94 %
	gef. C 70.73 %	H 10.51 %	N 3.41 %

(1*S*,2'*S*,3*S*)-*N*-(2-Hydroxy-5-methyl-4-hexenyl)-1-methoxymethyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (89)



AAV 3	1.00 g (3.11 mmol) 88
	2.1 ml (4.04 mmol) Triethylaluminium (1.9M Lösung in Toluol)
	300 mg (3.11 mmol) (2 <i>S</i>)-1,2-Epoxy-5-methyl-4-hexen
Chromatographie	Kieselgel, Pentan/Essigester (20:1), $R_f = 0.19$

Bruttoformel: $C_{23}H_{43}NO_3Si$

Molmasse: 433.70 g/mol

GC-Reinheit: 98 %, R_t (Methode 4) = 11.69 min

Ausbeute: 944 mg (2.18 mmol, 70%), farbloses Öl

$$[\alpha]_D^{22} = +18.6^\circ (c = 1.37, \text{ in } CHCl_3)$$

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3540 \text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 2954, 2926, 2883 (m, C-H, aliph.), 1451 (s, C=C, arom.), 1100 (s), 1006 (m), 834 (s, C-H, olefin.), 775, 740 (s, 1,2-disubst. Aromat).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 7.18 - 7.15$ (m, 3H, 5-H, 6-H, 7-H), $7.14 - 7.11$ (m, 1H, 8-H), $5.19 - 5.15$ (m, 1H, 4'-H), 3.94 (dd, $J = 8.6 \text{ Hz}$, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H, 1-H), 3.82 (dd, $J = 10.2 \text{ Hz}$, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H, CH_2OSi), $3.72 - 3.67$ (m, 2H, 2'-H, CH_2OSi), 3.64 (dd, $J = 10.2 \text{ Hz}$, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, CH_2OCH_3), 3.54 (dd, $J = 10.2 \text{ Hz}$, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H, CH_2OCH_3), 3.41 (s, 3H, OCH_3), $3.35 - 3.28$ (m, 1H, 3-H), $2.66 - 2.64$ (m, 2H, 4-H), $2.42 - 2.32$ (m, 2H, 1'-H), $2.23 - 2.16$ (m, 1H, 3'-H_a), $2.07 - 2.00$ (m, 1H, 3'-H_b), 1.67 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H, 7'-H), 1.57 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 3H, 6'-H), 0.88 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.10 (s, 3H, $Si-(CH_3)_2$), 0.09 (s, 3H, $Si-(CH_3)_2$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

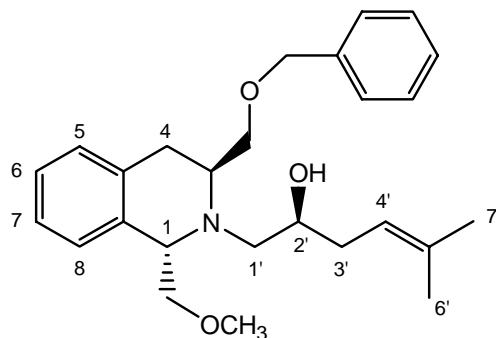
$\delta = 136.1 \text{ ppm}$ (C-5'), 134.4 (C-4a), 133.5 (C-8a), 129.6 (C-8), 128.8 (C-5), 126.8 (C-7), 126.3 (C-5), 120.5 (C-4'), 76.2 (CH_2OCH_3), 67.2 (C-2'), 65.4 (CH_2OSi), 61.2 (C-1), 59.4 (OCH_3), 54.3 (C-3), 52.8 (C-1'), 33.6 (C-3'), 26.8 (C-4), 26.2 ($C(CH_3)_3$), 26.1 (C-6'), 18.5 ($C(CH_3)_3$), 18.2 (C-7'), -5.1 (Si- CH_3), -5.0 (Si- CH_3).

m/z (%) = 388 (100) [$M^+ - CH_2OCH_3$], 334 (12) [$C_{19}H_{32}NO_2Si^+$], 288 (12) [$M^+ - CH_2OCH_3 - CH_2OSi(C_3H_7)_3$], 144 (23) [$C_{10}H_{10}N^+$], 130 (12) [$C_9H_8N^+$].

CHN-Analyse:

$C_{24}H_{41}NO_3Si$	ber. C 68.89 %	H 9.85 %	N 3.34 %
	gef. C 68.82 %	H 10.04 %	N 3.24 %

(1*S*,2'*S*,3*S*)-*N*-(2-Hydroxy-5-methyl-4-hexenyl)-1-methoxymethyl-3-(benzyloxymethyl)-1,2,3,4-tetra-hydroisochinolin (91)



Eine Suspension von 33 mg (0.83 mmol) Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wird und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 300 mg (0.69 mmol) **89** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Die Reaktionslösung wird 30 min gerührt und anschließend mit 90 µl (0.76 mmol) Benzylbromid versetzt. Man läßt über Nacht bei Raumtemp. rühren, hydrolysiert mit 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung, extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Ether und trocknet die vereinigten organ. Phasen über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene Öl über Kieselgel mit Pentan und Pentan/Essigester (3:1) chromatographiert. Man erhält 221 mg (0.54 mmol, 78 %) des benzylierten Produktes ($R_f = 0.21$).

Bruttoformel: $C_{26}H_{35}NO_3$

Molmasse: 409.57 g/mol

Ausbeute: 221 mg (0.54 mmol, 78%), farbloses Öl

GC-Reinheit: 98 %, R_t (Methode 4) = 13.14 min

$$[\alpha]_D^{22} = +16.5^\circ (c = 1.09, \text{ in } CHCl_3)$$

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3453 \text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 3061, 3028 (m, C-H, arom.), 2963, 2913, 2856 (s, C-H, aliph.), 1492, 1451 (s, C=C, arom.), 1098, 1028 (s, C-O), 833 (s, C-H, olefin.).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.31 - 7.25$ ppm (m, 4H, 3''-H, 7''-H, 4''-H, 6''-H), 7.23 – 7.18 (m, 1H, 5''-H), 7.11 - 7.05 (m, 3H, 6-H, 7-H, 8-H), 7.04 – 7.00 (m, 1H, 5-H), 5.12 – 5.07 (m, 1H, 4'-H), 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, 1''-H_a), 4.48 (d, $J = 11.9$ Hz, 1''-H_b), 3.88 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, 1-H), 3.66 – 3.59 (m, 2H, 2'-H, CH_2OH), 3.59 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.49 – 3.43 (m, 2H, 3-H, CH_2OH), 3.45 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 2.59 – 2.58 (m, 2H, 4-H), 2.34 – 2.26 (m, 2H, 1'-H), 2.16 - 2.08 (m, 1H, 3'-H_a), 2.00 – 1.93 (m, 1H, 3'-H_b), 1.59 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 7'-H), 1.50 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

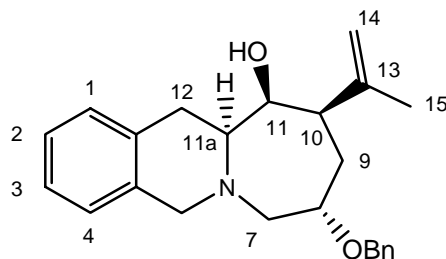
$\delta = 138.2$ ppm (C-2''), 135.5 (C-5'), 133.9 (C-4a), 133.2 (C-8a), 129.2 (C-5), 128.5 (C-7), 128.4 (C-4'', C-6''), 127.7 (C-3'', C-7''), 127.6 (C-5''), 126.5 (C-8), 126.0 (C-6), 120.1 (C-4'), 75.8 (CH_2OCH_3), 73.2 (C-1''), 72.1 (CH_2OH), 66.9 (C-2'), 60.9 (C-1), 59.1 (OCH_3), 52.5 (C-1'), 51.8 (C-3), 33.2 (C-3'), 26.8 (C-4), 25.8 (C-7'), 17.9 (C-6').

MS (EI):

m/z (%) = 364 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$], 310 (10) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3 - 54$], 288 (20) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH} - \text{C}_7\text{H}_7$], 144 (13) [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}^+$], 130 (15) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}^+$], 91 (56) [C_7H_7^+].

CHN-Analyse:

$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_3$	ber. C 76.25 %	H 8.61 %	N 3.42 %
	gef. C 76.39 %	H 8.58 %	N 3.33 %

20. Versuche zu Kap. 4.1**(5*S*,8*S*,10*R*,11*S*,11*aS*,)-8-Benzoyloxy-11-hydroxy-10-isopropenyl-5,6,7,8,9,10,11,11*a*,12-octahydro-azepino[1,2-*b*]isochinolin (**94a**)**

AAV 4

115 mg (0.32 mmol) **87**

0.64 mmol Lewis-Säure

Bruttoformel: C₂₄H₂₉NO₂

Molmasse: 363.50 g/mol

Ausbeute: 102 mg (88 %, Rohprodukt vor HPLC)

35 mg (0.1 mmol, 30 %) isoliertes Diastereomer **94a**, gelbes Öl

$$[\alpha]_D^{22} = +37.3^\circ (c = 2.18, \text{ in } \text{CHCl}_3)$$

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3421 \text{ cm}^{-1}$ (br, OH), 3064, 3027 (C-H, arom.), 2918, 2855 (C-H, aliph.), 1641, 1495 (s, C=C, arom.), 1088, 1061 (s, C-O), 738 (1,2-disubst. Aromat).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆):

$\delta = 7.16 - 7.01$ ppm (m, 7H, 2-H, 3-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 6.99 – 6.97 (m, 1H, 1-H), 6.92 – 6.90 (m, 1H, 4-H), 5.01 – 5.00 (m, 1H, 14-H_a), 4.97 – 4.96 (m, 1H, 14-H_b), 4.23 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.07 (d, $J = 12.1$ Hz, 1'-H_b), 3.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 11-H), 3.59 – 3.54 (m, 1H, 8-H), 3.58 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 5-H_a), 3.23 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 5-H_b), 2.81 – 2.72 (m, 2H, 12-H_a, 11a-H), 2.74 (dd, $J = 12.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, 7-H_a), 2.63 (dd, $J = 12.9$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, 7-H_b), 2.55 (ddd, $J = 11.9$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 10-H), 2.37 (dd, $J = 13.1$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, 12-H_b), 1.94 (dd, $J = 1.4$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 3H, 15-H),

1.89 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, 9-H_a), 1.77 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, 9-H_b).

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6):

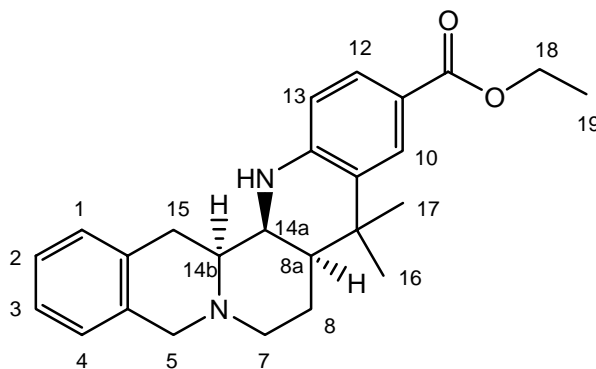
$\delta = 149.5$ ppm (C-13), 139.1 (C-12a), 137.7 (C-4a), 136.4 (C-2'), 128.5 (C-2), 127.9 (C-3'), 127.7 (C-4',C-6'), 127.6 (C-7'), 127.4 (C-3), 127.3 (C-1), 126.0 (C-5'), 125.6 (C-4), 110.9 (C-14), 75.9 (C-8), 75.0 (C-11), 70.4 (C-1'), 62.1 (C-7), 62.0 (C-11a), 55.4 (C-5), 45.8 (C-10), 33.5 (C-12), 27.8 (C-9), 22.5 (C-15).

MS (EI), TMS-Derivat:

m/z (%) = 435 (2) [M^+], 420 (4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 392 (3) [$\text{M}^+ - 43$], 344 (27) [$\text{M}^+ - 91$], 184 (87), 172 (80) [$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}^+$], 146 (53) [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+$], 132 (100) [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}^+$], 91 (80) [C_7H_7^+].

21. Versuche zu Kap. 5.2.1

(8a*S*,14a*S*,14b*S*)-11-(Carboxyethyl)-9,9-dimethyl-5,7,8,8a,9,14a,15-octahydro-14H-benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidin (101)



AAV 5

20.0 g Molsieb 4Å

3.00 g (12.3 mmol) **97**

2.04 g (12.3 mmol) *p*-Aminobenzoesäureethylester

16 ml (16 mmol) 1M Ethylaluminiumdichlorid-Lösung

Chromatographie

Pentan / Dichlormethan / Triethylamin (15:3:1) $R_f = 0.41$

Bruttoformel: $C_{25}H_{30}N_2O_2$

Molmasse: 390.5 g/mol

GC-Reinheit: 96%, $R_t = 15.817$ (Methode4)

Ausbeute: 3.37 g (8.60 mmol, 61 %), farbloser Feststoff

$$[\alpha]_D^{22} = +218.76^\circ \quad (c = 1.13, \text{ in } CH_2Cl_2)$$

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 3363 \text{ cm}^{-1}$ (s, N-H), 3070, 3045, 3024, 3001 (m, C-H, arom.), 2976, 2966, 2949, 2935, 2908, 2895, 2855, 2749 (m, C-H, aliph.), 1682 (s, C=O), 1606, 1513, 1501 (s, C=C, arom.), 1296, 1251 (s, C-O), 772, 739 (m, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 7.87$ (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 10-H), 7.66 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 12-H), 7.17 – 7.12 (m, 3H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.04 – 7.02 (m, 1H, 4-H), 6.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 13-H), 4.51 (s, 1H, NH), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, 18-H), 3.96 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, 5- H_a), 3.71 (s, 1H, 14a-H), 3.39 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, 5- H_b), 3.22 – 3.12 (m, 2H, 15- H_a , 7- H_a), 2.84 (dd, $J = 16.3$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, 15- H_b), 2.57 (ddd, $J = 11.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, 14b-H), 2.18 (ddd, $J = 12.1$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, 7- H_b), 1.61 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, 8- H_a), 1.51 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, 8a-H), 1.42 – 1.38 (m, 1H, 8- H_b), 1.40 (s, 3H, 17-H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 19-H), 1.27 (s, 3H, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 167.1$ (C=O), 146.6 (C-13a), 133.5 (C-4a), 132.6 (C-15a), 128.7 (C-12), 128.4 (C-10), 128.1 (C-2), 127.6 (C-9a), 126.4 (C-3), 126.0 (C-4), 125.9 (C-1), 118.6 (C-11), 113.8 (C-13), 60.6 (C-14b), 60.1 (C-18), 58.0 (C-5), 56.2 (C-7), 49.6 (C-14a), 44.6 (C-8a), 35.3 (C-9), 33.1 (C-16), 30.9 (C-15), 25.6 (C-17), 22.1 (C-8), 14.5 (C-19).

MS (EI):

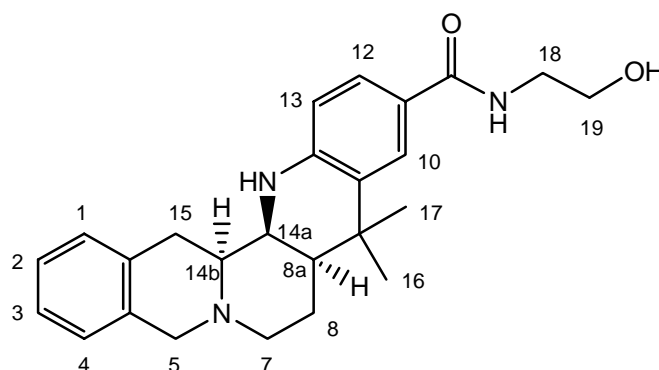
m/z (%) = 390 (10) $[M^+]$, 345 (3) $[M^+ - OC_2H_5]$, 158 (14) $[C_{11}H_{12}N^+]$, 146 (100) $[C_{10}H_{12}N^+]$, 130 (6) $[C_9H_8N^+]$, 104 (13) $[C_8H_8^+]$.

HRMS (EI):

$m/z = 390.2293 \pm 2$ ppm [M^+ , 390.23073 ber. für $C_{25}H_{30}N_2O_2$].

22. Versuche zu Kap. 5.2.2

(8a*S*,14a*S*,14b*S*)-11-(1-Hydroxyethylcarbamid)-9,9-dimethyl-5,7,8,8a,9,14a,15-octahydro-14H-benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidin (102)



In einem Schlenkrohr werden 59.0 mg (2.56 mmol) Natrium in 10 ml abs. Tetrahydrofuran mit 0.31 ml (5.12 mmol) Aminoethanol versetzt. Nach dem Auflösen des Natriums werden 100 mg (0.26 mmol) des Ethylesters **101** in 2 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Die Reaktionslösung wird 16 h auf 80°C erhitzt, anschließend auf Raumtemp. abgekühlt und mit 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 5 ml Dichlormethan gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird nach Entfernen des Lösungsmittels mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1) aufgereinigt.

Bruttoformel: $C_{25}H_{31}N_2O_2$

Molmasse: 405.50 g/mol

GC-Reinheit: 97 %, R_t (Methode 4): 17.09 min

Ausbeute: 65.0 mg (0.16 mmol, 62 %), farbloser Feststoff

$[\alpha]_D^{22} = 127.8^\circ$ ($c = 1.05$ in $CHCl_3$)

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3315 \text{ cm}^{-1}$ (s, N-H, O-H), 3066, 3028 (m, C-H, arom.), 2965, 2927, 2904, 2871, 2854, 2769 (m, C-H, aliph.), 1603, 1542 (s, C=C, arom.), 767, 738 (m, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.71 \text{ ppm}$ (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, 10-H), 7.32 (dd, $J = 8.4 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, 12-H), 7.18 - 7.13 (m, 3H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.03 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, 4-H), 6.62 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H, CONH), 6.48 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, 13-H), 4.53 (s, 1H, NH), 3.99 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H, 5- H_a), 3.74 (t, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 2H, 19-H), 3.71 (s, 1H, 14a-H), 3.55 (dd, $J = 9.6 \text{ Hz}$, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H, 18-H), 3.42 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H, 5- H_b), 3.24 (dd, $J = 16.7 \text{ Hz}$, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1H, 15- H_a), 3.16 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1H, 7- H_a), 2.84 (dd, $J = 16.7 \text{ Hz}$, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, 15- H_b), 2.61 (dd, $J = 11.5 \text{ Hz}$, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, 14b-H), 2.21 (dt, $J = 11.8 \text{ Hz}$, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, 7- H_b), 1.60 (dd, $J = 13.0 \text{ Hz}$, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, 8- H_a), 1.50 (d, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 1H, 8a-H), 1.38 (s, 3H, 17-H), 1.43 - 1.33 (m, 1H, 8- H_b) 1.26 (s, 3H, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 169.1 \text{ ppm}$ (C=O), 145.7 (C-13a), 132.6 (C-15a, C-4a), 128.3 (C-2), 128.1 (C-9a), 126.6 (C-3), 126.3 (C-1), 126.1 (C-10), 126.0 (C-4), 125.5 (C-12), 122.1 (C-11), 114.0 (C-13), 62.8 (C-19), 60.8 (C-14b), 57.9 (C-5), 56.2 (C-7), 49.5 (C-14a), 44.6 (C-8a), 43.1 (C-18), 35.5 (C-9), 33.2 (C-16), 30.8 (C-15), 25.6 (C-17), 22.0 (C-8).

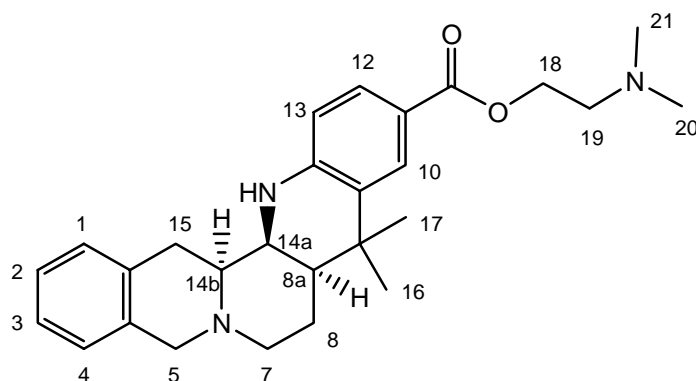
MS (EI):

m/z (%) = 387 (1) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 229 (5) [$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}^+$], 213 (5) [$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}^+$], 158 (15) [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}^+$], 146 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+$], 104 (12) [C_8H_8^+].

CHN-Analyse:

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$	ber. C 74.04 %	H 7.70 %	N 10.36 %
	gef. C 74.01 %	H 7.79 %	N 10.29 %

(8a*S*,14a*S*,14b*S*)-11-(*N,N*-Dimethylaminoethylcarboxylat)-9,9-dimethyl-5,7,8,8a,9,14a,15-octahydro-14*H*-benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidin (104)



Zu einer Suspension von 110 mg (0.28 mmol) Carbonsäure **103** in 15 ml abs. Dichlormethan werden bei 0 °C mit 69.8 mg (0.34 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid gegeben. Man läßt die Suspension 10 min rühren und gibt 7.0 mg (0.06 mmol) DMAP und 34.0 µl (0.34 mmol) *N,N*-Dimethylaminoethanol in 2 ml abs. Dichlormethan zu. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration über Celite wird zweimal mit je 10 ml Ammoniumchloridlösung gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch Pentan/Dichlormethan/Triethylamin (10:5:1) ($R_f = 0.22$) gereinigt. Man erhält 98.0 mg eines farblosen Feststoffes.

Bruttoformel: $C_{27}H_{35}N_3O_2$

Molmasse: 433.6 g/mol

GC-Reinheit: 99 %, (Methode 4), $R_t = 18.9$ min

Ausbeute: 98.0 mg (0.23 mmol, 81 %), farbloser Feststoff

$$[\alpha]_D^{22} = +139.9^\circ (c = 0.67 \text{ in } CHCl_3)$$

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3390 \text{ cm}^{-1}$ (s, N-H), 3067, 3028 (m, C-H, arom.), 2946, 2904, 2872, 2818, 2768 (m, C-H, aliph.), 1695 (s, C=O), 1604, 1512, 1456 (s, C=C, arom.), 1242 (s, C-O), 769, 741 (m, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ = 7.87 ppm (d, J = 2.0 Hz, 1H, 10-H), 7.65 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, 12-H), 7.17 - 7.12 (m, 3H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 4-H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 13-H), 4.49 (s, 1H, NH), 4.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H, 18-H), 3.95 (d, J = 15.4 Hz, 1H, 5- H_a), 3.70 (s, 1H, 14a-H), 3.38 (d, J = 15.4 Hz, 1H, 5- H_b), 3.21 – 3.11 (m, 2H, 7- H_a , 15- H_a), 2.84 (dd, J = 16.7 Hz, J = 4.7 Hz 1H, 15- H_b), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H, 19-H), 2.56 (ddd, J = 11.3 Hz, J = 4.7 Hz, J = 2.0 Hz 1H, 14b-H), 2.34 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.17 (ddd, J = 12.1 Hz, J = 12.0 Hz, J = 3.1 Hz 1H, 7- H_b), 1.63 - 1.59 (m, 1H, 8- H_a), 1.53 - 1.49 (m, 1H, 8a-H), 1.47 - 1.37 (m, 1H, 8- H_b), 1.39 (s, 3H, 17-H), 1.27 (s, 3H, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ = 167.0 ppm (C=O), 146.8 (C-13a), 133.7 (C-15a), 132.6 (C-4a), 128.8 (C-12), 128.6 (C-10), 128.2 (C-1), 127.6 (C-9a), 126.4 (C-2), 125.9 (C-3, C-4), 118.3 (C-11), 113.8 (C-13), 62.3 (C-18), 60.6 (C-14b), 58.1 (C-5), 57.9 (C-19), 56.3 (C-7), 49.6 (C-14a), 45.8 (C-20, C-21), 44.7 (C-8a), 35.4 (C-9), 33.1 (C-17), 30.9 (C-15), 25.5 (C-16), 22.1 (C-8).

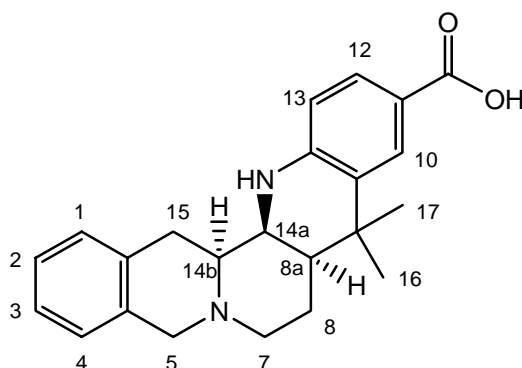
MS (EI):

m/z (%) = 433 (1) $[\text{M}^+]$, 362 (7) $[\text{M}^+ - \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]$, 158 (12) $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}^+]$, 146 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+]$, 104 (10) $[\text{C}_8\text{H}_8^+]$.

CHN-Analyse:

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$	ber. C 74.79 %	H 8.14 %	N 9.69 %
	gef. C 74.49 %	H 8.23 %	N 9.50 %

(8a*S*,14a*S*,14b*S*)-11-Carboxy-9,9-dimethyl-5,7,8,8a,9,14a,15-octahydro-14*H*-benzo[*g*]-chinolino[2,3-*a*]chinolizidin (103)



Eine Lösung von 280 mg (0.71 mmol) des Ethylesters **101** in 10 ml Ethanol und 2 ml Wasser wird mit 141 mg (2.51 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeeengt. Die wäßrige Phase wird unter Eiskühlung tropfenweise mit 6N Salzsäure auf pH 8-9 gebracht und anschließend viermal mit Dichlormethan/Methanol (10:1) extrahiert. Nach dem Trocknen der organ. Phase wird das Lösungsmittel entfernt und das Produkt als weißer amorpher Feststoff erhalten.

Bruttoformel: C₂₃H₂₆N₂O₃

Molmasse: 362.50 g/mol

Reinheit: >95% (NMR)

Ausbeute: 230 mg (0.64 mmol, 89 %), farbloser Feststoff

$[\alpha]_D^{22} = +183.15^\circ$ ($c = 1.65$, in MeOH)

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 3416 \text{ cm}^{-1}$ (br, N-H, O-H), 3067, 3028, 2964 (m, C-H, arom.), 2906, 2873, 2806, 2771 (m, C-H, aliph.), 1703 (s, C=O), 1606, 1512, 1497 (s, C=C, arom.), 1303, 1251 (s, C-O), 776, 744 (m, 1,2-disubst. Aromat).

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6):

δ = 7.70 ppm (s, 1H, 10-H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 12-H), 7.20 - 7.10 (m, 3H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 4-H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 13-H), 6.2 (s, br, 1H, NH), 3.89 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 5- H_a), 3.65 (s, 1H, 14a-H), 3.44 (dd, J = 16.8 Hz, J = 11.6 Hz, 1H, 15- H_a), 3.23 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 5- H_b), 3.02 ('d', J = 9.8 Hz, 1H, 7- H_a), 2.70 (dd, J = 16.8 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, 15- H_b), 2.44 (ddd, J = 11.6 Hz, J = 4.2 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 14b-H), 2.08 - 2.05 (m, 1H, 7- H_b), 1.52 – 1.47 (m, 2H, 8- H_a , 8a-H), 1.32 (s, 3H, 16-H), 1.19 (s, 3H, 17-H), 1.14 – 1.10 (m, 1H, 8- H_b).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6):

δ = 167.7 ppm (C=O), 147.7 (C-13a), 133.6 (C-15a), 133.58 (C-4a), 128.3 (C-9a), 128.0 (C-12), 127.6 (C-10, C-1), 126.2 (C-2), 126.0 (C-4), 125.6 (C-3), 116.5 (C-11), 112.8 (C-13), 60.5 (C-14b), 57.5 (C-5), 55.6 (C-7), 49.1 (C-14a), 43.4 (C-8a), 34.8 (C-9), 32.9 (C-16), 30.0 (C-15), 25.2 (C-17), 21.8 (C-8).

MS (EI):

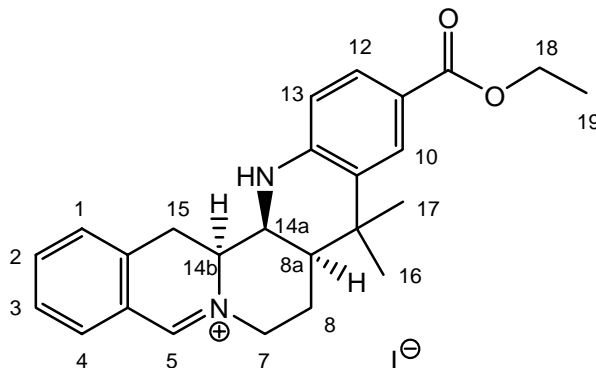
m/z (%) = 362 (3) [M^+], 318 (2) [$\text{M}^+ - \text{COOH}$], 158 (16) [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}^+$], 146 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+$], 130 (31) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}^+$], 104 (18) [C_8H_8^+].

HRMS (EI):

m/z = 362.1992 ± 2 ppm [M^+ , 362.1994 ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$].

23. Versuche zu Kap. 5.2.3

(8a*S*,14a*S*,14b*S*)-11-(Carboxyethyl)-9,9-dimethyl-7,8,8a,9,14a,15-heptahydro-14H-benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidinyliumiodid (**107**)



Zu einer Lösung von 100 mg (0.26 mmol) **101** in 10 ml abs. Methanol wird eine Lösung von 195 mg (0.77 mmol) Iod in 5 ml abs. Methanol zugetropft. Die Reaktionslösung wird 1 h auf 60 °C erhitzt. Es werden 113 mg (1.36 mmol) Kaliumacetat zugegeben und weitere 60 min auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird das überschüssige Iod durch tropfenweise Zugabe von Natriumthiosulfat-Lösung entfernt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und die wäßrige Phase wird fünfmal mit je 10 ml Dichlormethan/Methanol (10:1) extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein rotes Öl, das durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Pentan/Dichlormethan/Triethylamin (15:3:1) und Methanol/Dichlormethan (10:1) gereinigt wird. Nach der Chromatographie konnten nur 60 mg einer Fraktion mit $R_f = 0.3$, Pentan/Dichlormethan/Triethylamin (15:3:1), in Form eines gelben Feststoffes isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), Rohprodukt:

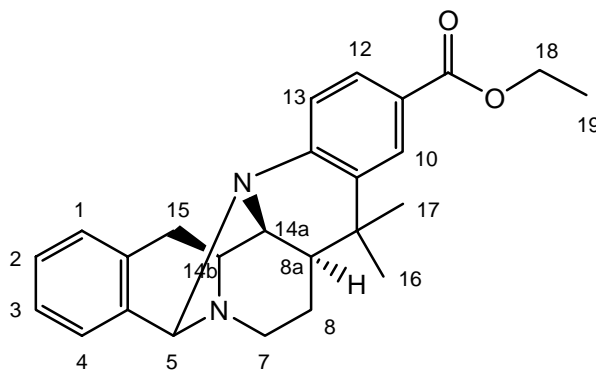
$\delta = 9.7$ ppm (s, 1H, 5-H), 7.85 – 7.75 (m, 1H, 10-H), 7.68 – 7.21 (m, 5H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 12-H), 6.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 13-H), 4.93 (s, br, N-H), 4.81 (s, br, 1H, 14b-H), 4.26 – 4.24 (m, 1H, 7-H_a), 4.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, 18-H), 4.16 – 4.04 (m, 2H, 7-H_b, 14a-H), 3.89 (s, br, 15-H_a), 3.49 – 3.40 (m, 1H, 15-H_b), 2.08 – 1.92 (m, 2H, 8a-H, 8-H_a), 1.50 – 1.39 (m, 1H, 8-H_b), 1.26 (s, 3H, 17-H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, 19-H), 1.12 (s, 3H, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), Rohprodukt:

$\delta = 166.8$ (C=O), 165.3 (C=N), 145.1 (C-13a), 138.6 (C-4), 134.4 (C-3), 134.0 (C-4a), 128.6 (C-12), 128.0 (C-10), 127.4 (C-9a), 123.4 (C-15a), 120.4 (C-11), 114.7 (C-13), 60.8 (C-14b),

60.4 (C-18), 58.3 (C-7), 55.3 (C-14a), 42.5 (C-8a), 35.5 (C-9), 33.2 (C-16), 28.4 (C-15), 25.9 (C-17), 25.1 (C-8), 14.4 (C-19).

C5-N14 verbrücktes 8a*S*,14a*S*,14b*S*)-11-(Carboxyethyl)-9,9-dimethyl-5,7,8,8a,9,14a,15-octahydro-14H-benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidin (108)



Bruttoformel: C₂₅H₂₈N₂O₂

Molmasse: 388.53 g/mol

Ausbeute: 60 mg (0.15 mmol, 59 %), gelber Feststoff

$[\alpha]_D^{22} = +200.6^\circ$ ($c = 0.90$, in CH₂Cl₂)

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 2977, 2932, 2868 \text{ cm}^{-1}$ (m, C-H, aliph.), 1702 (s, C=O), 1602, 1492 (s, C=C, arom.), 1291, 1268 (s, C-O), 763, 735 (m, 1,2-disubst. Aromat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7.85$ ppm (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 10-H), 7.69 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, 12-H), 7.06 - 7.18 (m, 4H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 13-H), 4.76 (s, 1H, 5-H), 4.24 (dq, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2H, 18-H), 3.47 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, 14b-H), 3.43 (d 3H, $J = 16.5$ Hz, 1H, 15-H_a), 3.39 - 3.40 (m, 1H, 14a-H), 3.12 - 3.00 (m, 2H, 7-H_a, 7-H_b), 2.83 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, 15-H_b), 1.72 (ddd, $J = 9.9$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, 8a-H), 1.36 - 1.42 (m, 1H, 8-H_a), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 19-H), 1.22 (s, 3H, 17-H), 1.20 (s, 3H, 16-H), 0.76 - 0.88 (m, 1H, 8-H_b).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

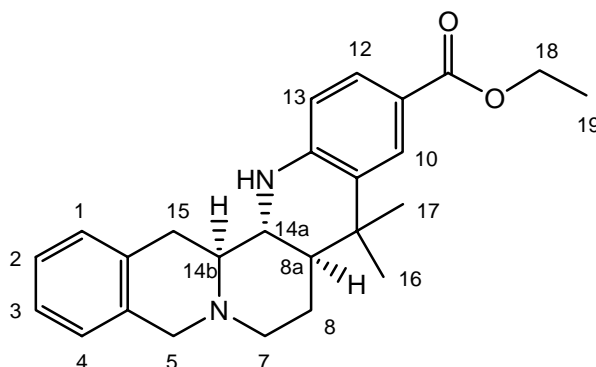
δ = 166.9 ppm (C=O), 148.4 (C-13a), 141.5 (C-11), 132.6 (C-15a), 130.7 (C-4a), 129.1 (C-2), 128.9 (C-10), 128.4 (C-12), 127.5 (C-3), 125.6 (C-1), 122.7 (C-4), 120.8 (C-9a), 116.3 (C-13), 85.7 (C-5), 64.4 (C-14b), 60.3 (C-18), 59.1 (C-14a), 52.7 (C-7), 42.1 (C-8a), 37.8 (C-9), 34.7 (C-15), 30.8 (C-16), 25.8 (C-17), 21.2 (C-8), 14.4 (C-19).

MS (EI):

m/z (%) = 388 (11) $[\text{M}^+]$, 373 (6) $[\text{M}^+ - 15]$, 343 (3) $[\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5]$, 244 (10), 216 (9), 170 (12), 157 (100) $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}^+]$, 144 (38), 129 (94) $[\text{C}_9\text{H}_7\text{N}^+]$.

24. Versuche zu Kap. 5.3.2

(8a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-(Carboxyethyl)-9,9-dimethyl-5,7,8,8a,9,14a,15-octahydro-14H-benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidin (109)



AAV 5

2.00 g Molsieb 4Å

300 mg (1.23 mmol) **97**

224 mg (1.39 mmol) *p*-Aminobenzoesäureethylester

1.6 ml (1.6 mmol) 1M Zinntetrachlorid-Lösung

Chromatographie

Pentan/Dichlormethan/Triethylamin (15:3:1) R_f = 0.3

Bruttoformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$

Molmasse: 390.5 g/mol

GC-Reinheit: 96%, R_t (Methode 4) = 16.50 min

Ausbeute: 180 mg (0.46 mmol, 37 %), farbloser Feststoff

$$[\alpha]_D^{22} = -271.5^\circ (c = 1.20, \text{ in } \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 3387 \text{ cm}^{-1}$ (s, N-H), 3066, 3028 (m, C-H, arom.), 2970, 2968, 2930, 2904 (m, C-H, aliph.), 1704 (s, C=O), 1607, 1515, 1458 (s, C=C, arom.), 1296, 1251 (s, C-O), 771, 742 (m, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.97$ (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, 10-H), 7.69 (dd, $J = 8.6 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, 12-H), 7.19 – 7.11 (m, 3H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.05 – 7.03 (m, 1H, 4-H), 6.40 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, 13-H), 4.45 (s, 1H, NH), 4.31 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H, 18-H), 3.92 (d, $J = 15.1 \text{ Hz}$, 1H, 5- H_a), 3.45 (d, $J = 15.1 \text{ Hz}$, 1H, 5- H_b), 3.22 (dd, $J = 11.3 \text{ Hz}$, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H, 7- H_a), 3.19 (dd, $J = 15.8 \text{ Hz}$, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H, 15- H_a), 3.10 (dd, $J = 10.7 \text{ Hz}$, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, 14a-H), 2.88 (dd, $J = 15.8 \text{ Hz}$, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, 15- H_b), 2.29 (ddd, $J = 12.3 \text{ Hz}$, $J = 11.3 \text{ Hz}$, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, 7- H_b), 2.28 (ddd, $J = 10.5 \text{ Hz}$, $J = 8.4 \text{ Hz}$, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H, 14b-H), 1.92 (dd, $J = 12.8 \text{ Hz}$, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, 8- H_a), 1.65 (ddd, $J = 12.8 \text{ Hz}$, $J = 12.5 \text{ Hz}$, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H, 8- H_b), 1.53 (ddd, $J = 12.2 \text{ Hz}$, $J = 10.7 \text{ Hz}$, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H, 8a-H), 1.41 (s, 3H, 16-H), 1.36 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, 19-H), 1.12 (s, 3H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 167.0$ (C=O), 146.6 (C-13a), 133.6 (C-4a), 132.0 (C-15a), 129.8 (C-9a), 128.8 (C-12), 128.3 (C-10), 128.2 (C-3), 126.5 (C-2), 126.0 (C-1), 125.9 (C-4), 118.8 (C-11), 113.4 (C-13), 62.8 (C-14b), 60.1 (C-18), 57.6 (C-5), 55.9 (C-14a), 55.8 (C-7), 44.7 (C-8a), 34.6 (C-9), 33.3 (C-15), 26.4 (C-16), 25.7 (C-17), 23.5 (C-8), 14.7 (C-19).

MS (EI):

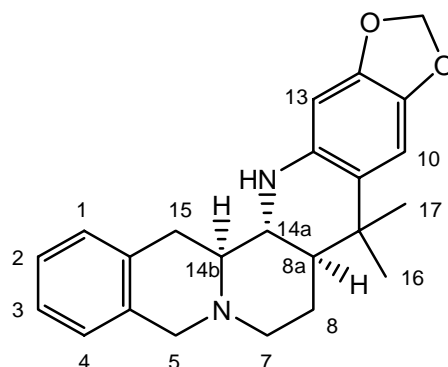
m/z (%) = 390 (7) [M^+], 345 (3) [$\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$], 260 (3) [$\text{M}^+ - 130$], 158 (2) [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}^+$], 146 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+$], 130 (4) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}^+$], 104 (9) [C_8H_8^+].

CHN-Analyse:

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$	ber. C 76.89 %	H 7.74 %	N 7.17 %
	gef. C 76.84 %	H 8.01 %	N 7.18 %

25. Versuche zu Kap. 5.3.4

(8a*S*,14a*R*,14b*S*)-11,12-Methylenedioxy-9,9-dimethyl-5,7,8,8a,9,14a,15-octahydro-14H-benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidin (111)



AAV 5

10.0 g Molsieb 4Å

1.5.0 g (6.20 mmol) **97**

850 mg (6.20 mmol) 3,4-(Methylenedioxy)anilin

8 ml (8 mmol) 1M Zinntetrachlorid

Chromatographie

Pentan/Dichlormethan/Triethylamin (15:3:1)

all-trans Produkt $R_f = 0.41$ *all-cis* Produkt $R_f = 0.29$ Bruttoformel: $C_{23}H_{26}N_2O_2$

Molmasse: 362.47 g/mol

GC-Reinheit: 98%, R_t (Methode 4) = 15.07 min

Ausbeute: 800 mg (2.21 mmol, 37 %), brauner Feststoff

 $[\alpha]_D^{22} = -260.5^\circ$ ($c = 1.39$ in $CHCl_3$)

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3394\text{ cm}^{-1}$ (s, N-H), 2961, 2928, 2872, 2816 (m, C-H, aliphat.), 1631, 1500, 1479 (s, C=C, aromat.), 1033 (s, C-O), 740 (m, 1,2-disubst. Aromat).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ = 7.16 – 7.03 (m, 3H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.04 – 7.03 (m, 1H, 4-H), 6.75 (s, 1H, 10-H), 6.14 (s, 1H, 13-H), 5.81 (s, 2H, 18-H), 3.92 (d, J = 15.1 Hz, 1H, 5- H_a), 3.69 (s, br, 1H, NH), 3.43 (d, J = 15.1 Hz, 1H, 5- H_b), 3.21 – 3.16 (m, 2H, 15- H_a , 7- H_a), 2.98 (dd, J = 11.5 Hz, J = 8.3 Hz, 1H, 14a-H), 2.84 (dd, J = 15.8 Hz, J = 10.5 Hz, 1H, 15- H_b), 2.30 – 2.22 (m, 2H, 7- H_b , 14b-H), 1.89 (dd, J = 12.6 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, 8- H_a), 1.65 (ddd, J = 24.6 Hz, J = 11.5 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, 8- H_b), 1.55 (ddd, J = 24.6 Hz, J = 12.1 Hz, J = 3.2 Hz, 8a-H), 1.30 (s, 3H, 16-H), 1.12 (s, 3H, 17-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ = 146.1 ppm (C-13a), 140.2 (C-12), 137.1 (C-11), 133.7 (C-4a), 132.5 (C-15a), 128.2 (C-1), 126.4 (C-2), 125.9 (C-3), 125.8 (C-4), 123.2 (C-9a), 106.3 (C-10), 100.4 (C-19), 96.5 (C-13), 63.2 (C-14b), 57.8 (C-5), 56.0 (C-14a), 55.8 (C-7), 45.4 (C-8a), 34.8 (C-9), 33.5 (C-15), 27.2 (C-16), 27.0 (C-17), 23.8 (C-8).

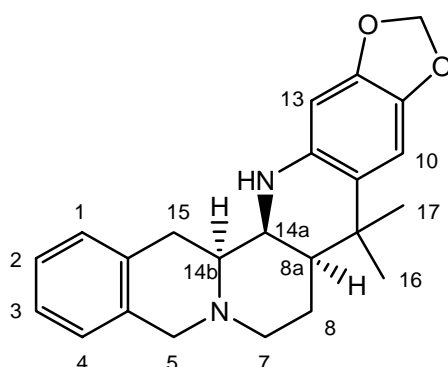
MS (EI):

m/z (%) = 362 (7) [M^+], 347 (3) [$\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$], 216 (3) [$\text{M}^+ - 130$], 158 (2) [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}^+$], 146 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+$], 130 (4) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}^+$], 104 (9) [C_8H_8^+].

CHN-Analyse:

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$	ber. C 76.21 %	H 7.23 %	N 7.73 %
	gef. C 75.76 %	H 7.81 %	N 7.54 %

(8a*S*,14a*S*,14b*S*)-11,12-Methylenedioxy-9,9-dimethyl-5,7,8,8a,9,14a,15-octahydro-14H-benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidin (112)



Bruttoformel: C₂₃H₂₆N₂O₂

Molmasse: 362.47 g/mol

GC-Reinheit: 98 %, R_t (Methode 4) = 14.7 min

Ausbeute: 500 mg (1.38 mmol, 22 %), brauner Feststoff

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3389 cm⁻¹ (s, N-H), 2963, 2932(m, C-H, aliphat.), 1620, 1510, 1479 (s, C=C, arom.), 1030 (s, C-O), 746 (m, 1,2-disubst. Aromat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.18 – 7.13 (m, 2H, 2-H, 3-H), 7.11 – 7.08 (m, 1H, 1-H), 7.06 – 7.01 (m, 1H, 4-H), 6.68 (s, 1H, 10-H), 6.20 (s, 1H, 13-H), 5.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, 18-H_a), 5.79 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, 18-H_b), 4.26 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, 5-H_a), 3.72 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, 5-H_b, darunter liegend 1H, NH), 3.54 (s, 1H, 14a-H), 3.32 (ddd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 5.3 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, 14b-H), 3.11 (dd, *J* = 16.9 Hz, *J* = 12.3 Hz, 1H, 15-H_a), 2.70 (ddd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 11.4 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, 7-H_a), 2.58 (ddd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 4.7 Hz, *J* = 2.7, 1H, 7-H_b), 2.52 (dd, *J* = 16.9 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, 15-H_b), 1.62 – 1.52 (m, 2H, 8a-H, 8-H_a), 1.44 – 1.37 (m, 1H, 8-H_b), 1.27 (s, 3H, 16-H), 1.25 (s, 3H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 146.0 ppm (C-13a), 139.9 (C-12), 137.4 (C-11), 133.9 (C-4a), 133.3 (C-15a), 128.9 (C-1), 126.7 (C-4), 126.2 (C-2), 126.1 (C-2), 121.0 (C-9a), 105.9 (C-10), 100.2 (C-19), 97.3 (C-13),

57.5 (C-14b), 56.6 (C-5), 50.3 (C-14a), 46.3 (C-7), 38.1 (C-8a), 35.1 (C-9), 33.9 (C-16), 26.5 (C-17), 24.6 (C-15), 23.3 (C-8).

MS (EI):

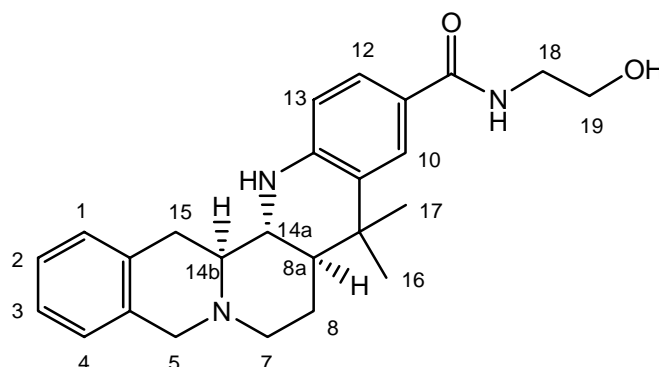
m/z (%) = 362 (7) [M^+], 347 (3) [$M^+ - OC_2H_5$], 216 (3) [$M^+ - 130$], 158 (2) [$C_{11}H_{12}N^+$], 146 (100) [$C_{10}H_{12}N^+$], 130 (4) [$C_9H_8N^+$], 104 (9) [$C_8H_8^+$].

CHN-Analyse:

$C_{23}H_{26}N_2O_2$	ber. C 76.21 %	H 7.23 %	N 7.73 %
	gef. C 75.82%	H 7.89 %	N 7.08 %

26. Versuche zu Kap. 5.3.5

(8a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-(1-Hydroxyethylcarbamid)-9,9-dimethyl-5,7,8,8a,9,14a,15-octahydro-14H-benzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidin (113)



In einem Schlenkrohr werden 59 mg (2.56 mmol) Natrium in 10 ml abs. Tetrahydrofuran mit 0.31 ml (5.12 mmol) Aminoethanol versetzt. Nach dem Auflösen des Natriums werden 100 mg (0.256 mmol) des Ethylesters **109** in 2 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Man erhitzt die Reaktionslösung 16 h auf 80°C, kühlt auf Raumtemp. ab und hydrolysiert mit 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 5 ml Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird nach Entfernen des Lösungsmittels mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (20:1) aufgereinigt ($R_f = 0.11$). Man erhält 73 mg (0.18 mmol) eines gelblichen Feststoffes.

Bruttoformel: $C_{25}H_{31}N_2O_2$

Molmasse: 405.50 g/mol

GC-Reinheit: 99 %, GC (Methode4): $R_t = 18.08$ min

Ausbeute: 73 mg (0.18 mmol, 70%), gelblicher Feststoff

$$[\alpha]_D^{22} = -222.1^\circ (c = 1.21, \text{ in } CHCl_3)$$

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3329 \text{ cm}^{-1}$ (s, N-H, O-H), 3065, 3028 (m, C-H, arom.), 2966, 2930, 2864, 2803, 2767 (m, C-H, aliph.), 1632 (s, CO-NH-), 1603 (s, C=C, arom.), 1543 (s, CO-NH-), 1264 (s, O-H, Deformationsschwingung), 766, 740 (m, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 7.71$ ppm (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 10-H), 7.31 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, 12-H), 7.07 - 7.013 (m, 3H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.95 – 6.93 (m, 1H, 4-H), 6.76 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, CONH), 6.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 13-H), 4.38 (s, 1H, NH), 3.82 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, 5-H_a), 3.65 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, 19-H), 3.46 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 2H, 18-H), 3.34 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, 5-H_b), 3.13 – 3.08 (m, 2H, 15-H_a, 7-H_a), 2.97 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, 14a-H), 2.76 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 10.6$ Hz, 1H, 15-H_b), 2.21 – 2.14 (m, 1H, 7-H_b, 14b-H), 1.80 (dd, $J = 13.0$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H, 8-H_a), 1.53 (ddd, $J = 13.0$ Hz, $J = 12.3$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, 8-H_b), 1.41 (ddd, $J = 12.3$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H, 8a-H), 1.27 (s, 3H, 17-H), 0.99 (s, 3H, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 168.9$ ppm (C=O), 145.7 (C-13a), 133.5 (C-15a), 132.07 (C-4a), 130.1 (C-9a), 128.1 (C-2), 126.4 (C-3), 126.0 (C-10), 125.9 (C-1), 125.8 (C-4), 125.7 (C-12), 122.1 (C-11), 113.6 (C-13), 62.8 (C-19), 62.4 (C-14b), 57.6 (C-5), 55.8 (C-14a), 55.7 (C-7), 44.7 (C-8a), 42.9 (C-18), 34.6 (C-9), 33.2 (C-15), 26.4 (C-16), 25.7 (C-17), 23.5 (C-8).

MS (EI):

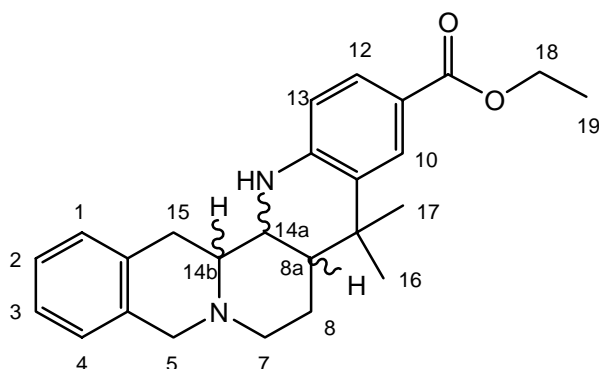
m/z (%) = 387 (12) [$M^+ - H_2O$], 229 (5) [$C_{16}H_{23}N^+$], 213 (5) [$C_{15}H_{19}N^+$], 158 (12) [$C_{11}H_{12}N^+$], 146 (100) [$C_{10}H_{12}N^+$], 104 (9) [$C_8H_8^+$].

CHN-Analyse:

$C_{25}H_{31}N_3O_2$	ber. C 74.04 %	H 7.70 %	N 10.36 %
	gef. C 73.81 %	H 7.81 %	N 10.25 %

27. Versuche zu Kap. 5.3.6

11-Carboxyethyl-9,9-dimethyl-5,7,8,8a,9,14a,15-octahydro-14H-benzo[g]chinolino-[2,3-a]chinolizidin (114)



Bruttoformel: $C_{25}H_{30}N_2O_2$

Molmasse: 390.5 g/mol

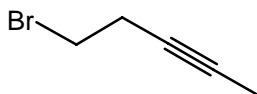
GC-Reinheit: $R_t = 16.18$ (Methode4)

MS (EI):

m/z (%) = 390 (3) $[M^+]$, 345 (2) $[M^+ - OC_2H_5]$, 188 (3), 146 (100) $[C_{10}H_{12}N^+]$, 130 (4) $[C_9H_8N^+]$, 104 (8) $[C_8H_8^+]$.

28. Versuche zu Kap. 5.4.2

1-Brom-3-pentin



Zu einer Suspension von 18.2 g (43 mmol) Triphenylphosphindibromid in 90 ml 1,2,4-Trichlorbenzol werden innerhalb von 2 h 2.74 ml (29.7 mmol) 3-Pentin-1-ol in 15 ml abs. Dichlormethan zugegeben. Die Reaktionslösung wird 18 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend mit 20 ml Hexan verdünnt und filtriert. Der weiße Rückstand wird gründlich mit Hexan gewaschen und das Filtrat nach Einengen über eine Vigreux-Kolone destilliert. Man erhält 2.68 g einer farblosen Flüssigkeit.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. ^[62]

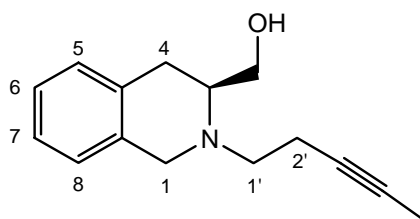
Bruttoformel: C_5H_7Br

Molmasse: 147.05 g/mol

Ausbeute: 2.68 g (18.23 mmol, 61 %), farblose Flüssigkeit

Sdp. 64-67 °C, 50 mbar

(3S)-N-(3-Pentynyl)-3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (122)



Zu einer Suspension von 1.44 g (11.4 mmol) Kaliumcarbonat und 1.85 g (11.3 mmol) (S)-3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **33** in 20 ml abs. Toluol werden unter Eiskühlung 2.00 g (13.6 mmol) 1-Brom-3-pentin zugegeben. Die Reaktionslösung wird anschließend 72 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird viermal mit je 25 ml 2 N Salzsäure extrahiert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 20 ml Ether gewaschen und dann mit konz. Ammoniaklösung auf pH 8-9 gebracht. Die wäßrige Phase wird viermal

mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet.

Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit *n*-Pentan/Essigester (1:1) ($R_f = 0.17$) gereinigt. Man erhält 1.97 g (8.59 mmol) eines gelblichen Öls.

Bruttoformel: $C_{15}H_{19}NO$

Molmasse: 229.32 g/mol

Ausbeute: 1.97 g (8.59 mmol, 75 %), gelbliches Öl

GC-Reinheit: 99 %, R_t (Methode 4) = 7.9 min

$$[\alpha]_D^{22} = -8.9^\circ (c = 1.02, \text{ in } CHCl_3)$$

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3393 \text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 3064, 3022 (m, C-H, arom.), 2916, 2851 (m, C-H, aliph.), 1586, 1495, 1452 (s, C=C, arom.), 741 (m, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$):

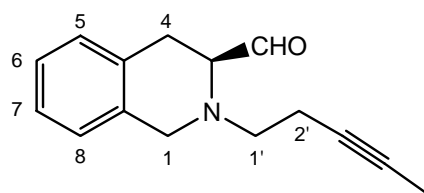
$\delta = 7.18 - 7.12$ (m, 2H, 6-H, 7-H), $7.10 - 7.05$ (m, 1H, 5-H), $7.04 - 7.02$ (m, 1H, 8-H), 3.94 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 1H, 1- H_a), 3.77 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 1H, 1- H_b), 3.58 (dd, $J = 11.0 \text{ Hz}$, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H, 1''- H_a), 3.54 (dd, $J = 11.0 \text{ Hz}$, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H, 1''- H_b), 3.19 (dddd, $J = 8.7 \text{ Hz}$, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $J = 5.8 \text{ Hz}$, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 2.79 (dd, $J = 16.7 \text{ Hz}$, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, 4- H_a), 2.73 (ddd, $J = 12.5 \text{ Hz}$, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H, 1'- H_a), 2.58 (ddd, $J = 12.7 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, 1'- H_b), 2.50 (dd, $J = 16.7 \text{ Hz}$, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H, 4- H_b), 2.37 – 2.31 (m, 2H, 2'-H), 1.78 (t, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 3H, 5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 134.2 \text{ ppm}$ (C-4a), 133.9 (C-8a), 128.8 (C-5), 126.9 (C-8), 126.5 (C-6), 126.0 (C-7), 77.6 (C-4'), 62.3 (C-1''), 58.8 (C-3), 50.6 (C-1), 50.1 (C-1'), 26.5 (C-4), 18.8 (C-2'), 3.4 (C-5').

MS (EI):

m/z (%) = 198 (100) [$M^+ - CH_2OH$], 196 (21) [$M^+ - CH_2OH - 2$], 176 (80) [$C_{11}H_{14}NO^+$], 130 (17) [$C_9H_8N^+$], 117 (25), 115 (29).

(3*S*)-*N*-(3-Pentynyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxaldehyd (123)

AAV 1

500 mg (2.18 mmol) **122**

0.75 ml (10.95 mmol) Dimethylsulfoxid

0.47 ml (5.60 mmol) Oxalylchlorid

1.8 ml Triethylamin

Bruttoformel: C₁₅H₁₇NO

Molmasse: 227.32 g/mol

Ausbeute: 495 mg (quantitativ)

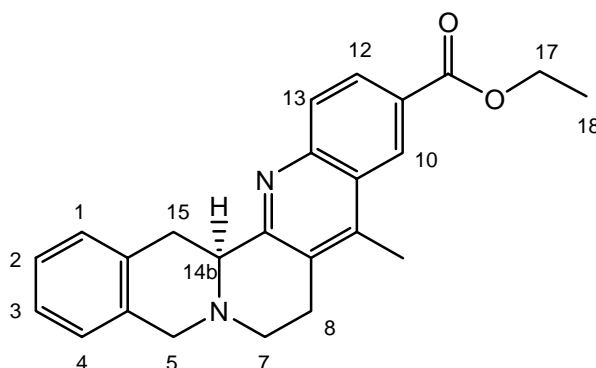
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ = 7.18 – 7.12 ppm (m, 3H, 6-H, 7-H, 5-H), 7.05 – 7.03 (m, 1H, 8-H), 4.05 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 1-H_a), 3.94 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 1-H_b), 3.54 (dt, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, 3-H), 3.07 – 2.73 (m, 4H, 4-H, 1'-H), 2.45 – 2.38 (m, 2H, 2'-H), 1.79 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H, 5'-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

δ = 203.3 ppm (C=O), 133.7 (C-4a), 132.0 (C-8a), 128.7 (C-5), 126.7 (C-8), 126.6 (C-6), 126.3 (C-7), 77.0 (C-3'), 76.8 (C-4'), 66.4 (C-3), 53.6 (C-1), 52.1 (C-1'), 26.0 (C-4), 18.6 (C-2'), 3.4 (C-5').

(14b*S*)-11-Carboxyethyl-9-methyl-5,7,8,15-tetrahydrobenzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]-chinolizidin (125)



AAV 5

5 g Molsieb 4Å

488 mg (2.15 mmol) **123**

355 mg (2.15 mmol) *p*-Aminobenzoesäureethylester

0.56 ml (4.30 mmol) Bortrifluorid-Etherat

Chromatographie

Pentan/Dichlormethan/Triethylamin (20:2:1) $R_f = 0.3$

Bruttoformel: $C_{24}H_{24}N_2O_2$

Molmasse: 372.47 g/mol

GC-Reinheit: 97 %, R_t (Methode 4) = 16.28 min

Ausbeute: 300 mg (0.81 mmol, 38%), gelber Feststoff

$$[\alpha]_D^{22} = -267.95^\circ \text{ (c = 1.06 in CHCl}_3\text{)}$$

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3064 \text{ cm}^{-1}$, 3027 (m, C-H, arom.), 2976, 2958, 2925, 2903, 2837, 2754 (m, C-H, aliph.), 1709 (s, C=O), 1615, 1581, 1496 (s, C=C, arom.), 1239, (s, C-O), 789, 733 (m, 1,2-disubst. Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 8.81$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 10-H), 8.25 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, 12-H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 13-H), 7.26 – 7.24 (m, 1H, 1-H), 7.21 – 7.15 (m, 2H, 2-H, 3-H), 7.12 – 7.10 (m, 1H, 4-H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, 17-H), 4.14 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, 5- H_a), 3.93 (dd,

$J = 16.3$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, 15-H_a), 3.87 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, 14b-H), 3.81 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, 5-H_b), 3.35 (ddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 5.6$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, 7-H_a), 3.23 (ddd, $J = 16.6$ Hz, $J = 11.5$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, 8-H_a), 3.05 – 3.01 (m, 1H, 8-H_b), 2.93 (dd, $J = 16.3$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 1H, 15-H_b), 2.71 (ddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 11.5$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, 7-H_b), 2.68 (s, 3H, 16-H), 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 18-H).

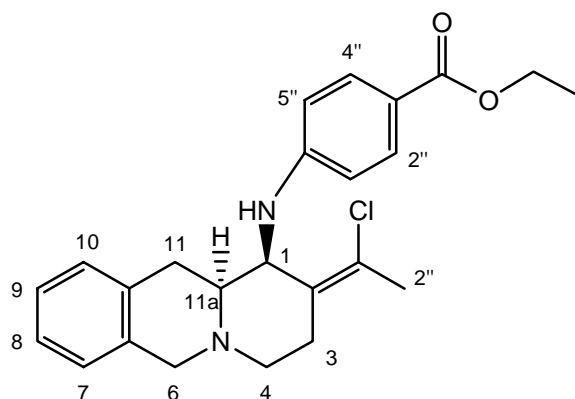
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 166.6$ (C=O), 160.4 (C-14a), 148.2 (C-13a), 142.9 (C-9), 134.6 (C-15a), 133.8 (C-4a), 127.5 (C-11), 126.8 (C-9a), 129.7 (C-10), 128.9 (C-1), 127.8 (C-12), 126.7 (C-13), 126.4 (C-2), 126.0 (C-4), 125.7 (C-3), 63.6 (C-14b), 61.2 (C-17), 58.6 (C-5), 50.9 (C-7), 35.1 (C-15), 26.9 (C-8), 14.4 (C-16), 13.7 (C-18).

MS (EI):

m/z (%) = 372 (100) [M^+], 357 (7) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 343 (8) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 327 (8) [$\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$], 104 (60).

(11aS)-1-N-(*p*-Carboxyethylphenyl)-2-(1-chlorethyliden)-1,2,3,4,6,11-hexahydro-benzo[*g*]chinolizidin (127)



AAV 5

1.00 g Molsieb 4Å

100 mg (0.44 mmol) **123**

72 mg (0.44 mmol) *p*-Aminobenzoesäureethylester

0.88 ml (0.88 mmol) 1M Ethylaluminiumdichlorid-Lösung

Chromatographie

Pentan/Dichlormethan/Triethylamin (20:2:1) $R_f = 0.11$

Bruttoformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$

Molmasse: 410.18 g/mol

GC-Reinheit: 99 %, R_t (Methode 4): 15.87 min

Ausbeute: 67.0 mg (0.16 mmol, 37%), gelber Feststoff

$$[\alpha]_D^{22} = -76.8^\circ (c = 1.07, \text{ in } \text{CHCl}_3)$$

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3365 \text{ cm}^{-1}$ (br, N-H), 3062, 3020 (m, C-H, arom.), 2926, 2917, 2841 (m, C-H, aliph.), 1697 (s, C=O), 1601, 1520, 1476 (s, C=C, arom.), 1269 (C-Cl), 1170, 1100 (s, C-O), 768, 747 (m, 1,2-disubst. Aromat).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.89 - 7.86$ (m, 2H, 3'-H, 5'-H), $7.19 - 7.13$ (m, 2H, 8-H, 9-H), $7.10 - 7.06$ (m, 1H, 10-H), $7.05 - 7.01$ (m, 1H, 7-H), $6.57 - 6.54$ (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.48 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, N-H), 4.31 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, 1'''-H), $4.31 - 4.28$ (m, 1H, 1-H), 4.26 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H, 6-H_a), 3.71 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H, 6-H_b), 3.49 (ddd, $J = 12.4 \text{ Hz}$, $J = 5.0 \text{ Hz}$, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 11a-H), 2.91 (dd, $J = 16.8 \text{ Hz}$, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 1H, 11-H_a), $2.82 - 2.77$ (m, 1H, 3-H_a), $2.74 - 2.61$ (m, 2H, 4-H), 2.48 (dd, $J = 16.8 \text{ Hz}$, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, 11-H_b), $2.39 - 2.31$ (m, 1H, 3-H_b), 2.37 (d, $J = 2.37 \text{ Hz}$, 3H, 2''-H), 1.35 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, 2'''-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

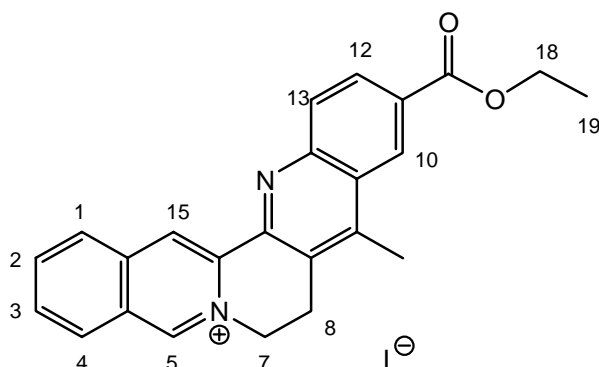
$\delta = 166.7$ (C=O), 150.4 (C-1'), 133.4 (C-10a), 132.5 (C-6a), 131.5 (C-3', C-5'), 129.1 (C-7), 129.0 (C-2), 126.9 (C-1''), 126.8 (C-10), 126.4 (C-8, C-9), 119.0 (C-4'), 112.3 (C-2', C-6'), 60.2 (C-1'''), 58.3 (C-11a), 56.1 (C-6), 53.6 (C-1), 46.2 (C-4), 26.9 (C-3), 23.9 (C-11), 22.3 (C-2''), 14.4 (C-2''').

MS (EI):

m/z (%) = 410 (1) [M^+], 374 (40) [$\text{M}^+ - \text{HCl}$], 244 (39) [$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}^+$], 146 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+$], 130 (29) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}^+$].

29. Versuche zu Kap. 5.4.5

11-Carboxyethyl-9-methylbenzo[*g*]chinolino[2,3-*a*]chinolizidinyliumiodid (**128**)



Es werden 100 mg (0.27 mmol) **125** in 10 ml abs. Methanol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 206 mg (0.81 mmol) Iod in 5 ml abs. Methanol zugetropft. Die Reaktionslösung wird 1 h auf 60°C erhitzt. Es werden 113 mg (1.36 mmol) Kaliumacetat zugegeben und weitere 60 min auf 60°C erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird das überschüssige Iod durch tropfenweise Zugabe von Natriumthiosulfat-Lösung entfernt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und die wäßrige Phase wird fünfmal mit je 10 ml Dichlormethan/Methanol (10:1) extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird ein brauner Feststoff erhalten. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1) werden 110 mg eines roten, amorphen Pulvers isoliert.

Bruttoformel: C₂₄H₂₁IN₂O₂

Molmasse: 496.34 g/mol

Ausbeute: 110 mg (0.22 mmol, 82%), roter Feststoff

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ + TFA):

δ = 9.88 ppm (s, 1H, 5-H), 9.50 (s, 1H, 15-H), 9.15 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H,), 8.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 10-H), 8.53 – 8.51 (m, 2H,), 8.41 – 8.40 (m, 2H,), 8.27 – 8.23 (m, 1H,), 5.23 (s, br, 2H, 7-H), 4.60 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 17-H), 3.80 (s, br, 2H, 8-H), 3.14 (s, 3H, 16-H), 1.53 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 18-H).

MS (EI):

m/z (%) = 368 (100) [$M^+ - H$], 339 (82) [$M^+ - C_2H_5 - H$], 293 (19) [$C_{21}H_{13}N_2^+$], 156 (24) [$C_{11}H_{10}N^+$], 128 (41) [$C_9H_6N^+$].

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3074, 3021 cm^{-1} (m, C-H, aromat.), 2969, 293 (m, C-H, aliphat.), 1709 (s, C=O), 1635 (m, C=N⁺), 1616, 1517, 1460 (s, C=C, aromat.), 1155, 1105 (s, C-O), 755, 747 (m, 1,2-disubst. Aromat).

VII. Anhang**Kristallstrukturanalytische Daten von (125)**

Bruttoformel:	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	
Molekulargewicht:	372.45 g/mol	
Kristall-Farbe, -Habitus:	Oranger Block	
Kristallformat:	0.7 mm · 0.7 mm · 0.4 mm	
Kristallsystem:	orthorhombic	
Raumgruppe:	P2(1)2(1)2(1)	
Gitterparameter:	a = 6.4475(5) Å	$\alpha = 90.00^\circ$
	b = 12.8940(12) Å	$\beta = 90.00^\circ$
	c = 23.978(2) Å	$\gamma = 90.00^\circ$
Volumen:	1993.4(3) Å ³	Z = 4
Dichte (berechnet):	1.241 g · cm ³	
F(000):	792	
Absorptionskoeffizient:	0.628 mm ⁻¹	

Datensammlung

Messtemperatur:	293(2)
Strahlung:	CuK α , 1.54178 Å, Graphitmonochromator
Messbereich:	$3.89^\circ \leq 2\Theta \leq 65.90$ $-7 \leq h \leq 1$ $-15 \leq k \leq 1$ $-1 \leq l \leq 28$
Indizierung:	2594 Reflexe

Strukturlösung und Verfeinerung:

Reflexe:	2164 unabhängige Reflexe
R _{int} :	0.0297
Durchschnittliches I/ σ (I):	0.0302
Data / restraints / parameter:	2401 / 0 / 254
Strukturlösung:	Direkte Methoden (SHELXL-97)
Strukturverfeinerung:	Full-Matrix Least Squares gegen F ² (SHELXL-97)
Extinktionskorrektur:	$F^* = F_c [k[1 + 0.001 \cdot F_c^2 \cdot \lambda^3 / \sin(2\Theta)]^{-0.25}]$ x = 0.0080(10)
R1 für 2164 Reflexe	0.0489
R1 für alle Reflexe	0.0536
wR2 für 2164 Reflexe	0.1313
wR2 für alle Reflexe	0.1375
Godness of fit (alle Reflexe)	1.034
Restrained GoF (alle Reflexe)	1.034

Atomkoordinaten [$\times 10^4$] und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] .

	x	y	z	U _{eq}
N(1)	5058(3)	-1004(2)	284(1)	51(1)
C(1)	-16(5)	1543(2)	731(1)	49(1)
O(1)	-4088(5)	2914(3)	2375(1)	104(1)
N(2)	1147(4)	1038(2)	345(1)	51(1)
C(2)	253(5)	1384(2)	1314(1)	51(1)
O(2)	-5566(4)	3577(2)	1625(1)	85(1)
C(3)	1906(5)	736(2)	1491(1)	53(1)
C(4)	3132(5)	270(2)	1095(1)	52(1)
C(5)	2629(4)	413(2)	523(1)	48(1)
C(6)	3751(4)	-169(2)	64(1)	49(1)
C(7)	6340(5)	-611(2)	742(1)	63(1)
C(8)	4999(5)	-375(2)	1245(1)	61(1)
C(9)	2206(4)	-634(2)	-343(1)	55(1)
C(10)	6388(4)	-1406(2)	-161(1)	60(1)
C(11)	3205(4)	-1339(2)	-765(1)	52(1)
C(12)	2173(5)	-1627(2)	-1252(1)	62(1)
C(13)	3095(6)	-2276(3)	-1636(1)	70(1)
C(14)	5068(6)	-2650(3)	-1542(1)	74(1)
C(15)	6108(5)	-2383(2)	-1058(1)	67(1)
C(16)	5199(4)	-1722(2)	-667(1)	56(1)
C(17)	-1598(5)	2201(2)	537(1)	57(1)
C(18)	-2927(5)	2672(2)	894(1)	60(1)
C(19)	-2712(5)	2515(2)	1479(1)	56(1)
C(20)	-1147(5)	1893(2)	1676(1)	57(1)
C(21)	-4137(5)	3012(2)	1878(1)	65(1)
C(22)	-7136(6)	4071(4)	1962(2)	93(1)
C(23)	-8524(7)	4617(4)	1591(2)	106(1)
C(24)	2339(6)	559(3)	2104(1)	79(1)

Äquivalente isotrope Auslenkparameter U berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} Tensors.

Bindungslängen [Å]

N(1)-C(10)	1.464(3)	C(10)-C(16)	1.492(4)
N(1)-C(6)	1.466(3)	C(10)-H(10A)	0.9700
N(1)-C(7)	1.466(3)	C(10)-H(10B)	0.9700
C(1)-N(2)	1.357(3)	C(11)-C(12)	1.393(4)
C(1)-C(17)	1.406(4)	C(11)-C(16)	1.397(4)
C(1)-C(2)	1.424(3)	C(12)-C(13)	1.380(4)
O(1)-C(21)	1.200(4)	C(12)-H(12)	0.9300
N(2)-C(5)	1.320(3)	C(13)-C(14)	1.379(5)
C(2)-C(20)	1.414(4)	C(13)-H(13)	0.9300
C(2)-C(3)	1.419(4)	C(14)-C(15)	1.382(5)
O(2)-C(21)	1.321(4)	C(14)-H(14)	0.9300
O(2)-C(22)	1.443(4)	C(15)-C(16)	1.396(4)
C(3)-C(4)	1.373(4)	C(15)-H(15)	0.9300
C(3)-C(24)	1.513(4)	C(17)-C(18)	1.354(4)
C(4)-C(5)	1.422(3)	C(17)-H(17)	0.9300
C(4)-C(8)	1.507(4)	C(18)-C(19)	1.425(4)
C(5)-C(6)	1.517(4)	C(18)-H(18)	0.9300
C(6)-C(9)	1.517(3)	C(19)-C(20)	1.373(4)
C(6)-H(6)	0.9800	C(19)-C(21)	1.472(4)
C(7)-C(8)	1.514(4)	C(20)-H(20)	0.9300
C(7)-H(7A)	0.9700	C(22)-C(23)	1.444(5)
C(7)-H(7B)	0.9700	C(22)-H(22A)	0.9700
C(8)-H(8A)	0.9700	C(22)-H(22B)	0.9700
C(8)-H(8B)	0.9700	C(23)-H(23A)	0.9600
C(9)-C(11)	1.506(4)	C(23)-H(23B)	0.9600
C(9)-H(9A)	0.9700	C(23)-H(23C)	0.9600
C(9)-H(9B)	0.9700	C(24)-H(24A)	0.9600

Bindungswinkel [°]

C(10)-N(1)-C(6)	109.5(2)	N(1)-C(10)-H(10B)	109.0
C(10)-N(1)-C(7)	109.8(2)	C(16)-C(10)-H(10B)	109.0
C(6)-N(1)-C(7)	109.9(2)	H(10A)-C(10)-H(10B)	107.8
N(2)-C(1)-C(17)	117.8(2)	C(12)-C(11)-C(16)	119.1(3)
N(2)-C(1)-C(2)	122.2(2)	C(12)-C(11)-C(9)	121.3(2)
C(17)-C(1)-C(2)	119.9(3)	C(16)-C(11)-C(9)	119.6(3)
C(5)-N(2)-C(1)	118.2(2)	C(13)-C(12)-C(11)	121.0(3)
C(20)-C(2)-C(3)	124.6(2)	C(13)-C(12)-H(12)	119.5
C(20)-C(2)-C(1)	117.3(3)	C(11)-C(12)-H(12)	119.5
C(3)-C(2)-C(1)	118.0(2)	C(14)-C(13)-C(12)	120.0(3)
C(21)-O(2)-C(22)	118.5(2)	C(14)-C(13)-H(13)	120.0
C(4)-C(3)-C(2)	118.8(2)	C(12)-C(13)-H(13)	120.0
C(4)-C(3)-C(24)	119.9(3)	C(13)-C(14)-C(15)	119.9(3)
C(2)-C(3)-C(24)	121.2(3)	C(13)-C(14)-H(14)	120.1
C(3)-C(4)-C(5)	118.6(2)	C(15)-C(14)-H(14)	120.1
C(3)-C(4)-C(8)	122.5(2)	C(14)-C(15)-C(16)	120.7(3)
C(5)-C(4)-C(8)	118.9(3)	C(14)-C(15)-H(15)	119.6
N(2)-C(5)-C(4)	123.8(2)	C(16)-C(15)-H(15)	119.6
N(2)-C(5)-C(6)	114.3(2)	C(15)-C(16)-C(11)	119.3(3)
C(4)-C(5)-C(6)	121.9(2)	C(15)-C(16)-C(10)	119.8(3)
N(1)-C(6)-C(9)	108.6(2)	C(11)-C(16)-C(10)	120.8(3)
N(1)-C(6)-C(5)	112.1(2)	C(18)-C(17)-C(1)	121.4(2)
C(9)-C(6)-C(5)	110.4(2)	C(18)-C(17)-H(17)	119.3
N(1)-C(6)-H(6)	108.5	C(1)-C(17)-H(17)	119.3
C(9)-C(6)-H(6)	108.5	C(17)-C(18)-C(19)	119.8(3)
C(5)-C(6)-H(6)	108.5	C(17)-C(18)-H(18)	120.1
N(1)-C(7)-C(8)	110.2(2)	C(19)-C(18)-H(18)	120.1
N(1)-C(7)-H(7A)	109.6	C(20)-C(19)-C(18)	119.6(3)
C(8)-C(7)-H(7A)	109.6	C(20)-C(19)-C(21)	119.3(2)
N(1)-C(7)-H(7B)	109.6	C(18)-C(19)-C(21)	121.1(3)
C(8)-C(7)-H(7B)	109.6	C(19)-C(20)-C(2)	121.9(2)
H(7A)-C(7)-H(7B)	108.1	C(19)-C(20)-H(20)	119.0
C(4)-C(8)-C(7)	112.2(2)	C(2)-C(20)-H(20)	119.0

C(4)-C(8)-H(8A)	109.2	H(24A)-C(24)-H(24E)	56.3
C(7)-C(8)-H(8A)	109.2	H(24B)-C(24)-H(24E)	141.1
C(4)-C(8)-H(8B)	109.2	H(24C)-C(24)-H(24E)	56.3
C(7)-C(8)-H(8B)	109.2	H(24D)-C(24)-H(24E)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	107.9	C(3)-C(24)-H(24F)	109.5
C(11)-C(9)-C(6)	112.9(2)	H(24A)-C(24)-H(24F)	56.3
C(11)-C(9)-H(9A)	109.0	H(24B)-C(24)-H(24F)	56.3
C(6)-C(9)-H(9A)	109.0	H(24C)-C(24)-H(24F)	141.1
C(11)-C(9)-H(9B)	109.0	H(24D)-C(24)-H(24F)	109.5
C(6)-C(9)-H(9B)	109.0	H(24E)-C(24)-H(24F)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	107.8	O(1)-C(21)-O(2)	122.1(3)
N(1)-C(10)-C(16)	112.9(2)	O(1)-C(21)-C(19)	125.6(3)
N(1)-C(10)-H(10A)	109.0	O(2)-C(21)-C(19)	112.2(2)
C(16)-C(10)-H(10A)	109.0	O(2)-C(22)-C(23)	107.8(3)
H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5	O(2)-C(22)-H(22A)	110.1
C(3)-C(24)-H(24A)	109.5	C(23)-C(22)-H(22A)	110.1
C(3)-C(24)-H(24B)	109.5	O(2)-C(22)-H(22B)	110.1
H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5	C(23)-C(22)-H(22B)	110.1
C(3)-C(24)-H(24C)	109.5	H(22A)-C(22)-H(22B)	108.5
H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5	C(22)-C(23)-H(23A)	109.5
H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5	C(22)-C(23)-H(23B)	109.5
C(3)-C(24)-H(24D)	109.5	H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24D)	141.1	C(22)-C(23)-H(23C)	109.5
H(24B)-C(24)-H(24D)	56.3	H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5
H(24C)-C(24)-H(24D)	56.3		
C(3)-C(24)-H(24E)	109.5		

Kristallstrukturanalytische Daten von (109)

Bruttoformel:	$C_{25}H_{30}N_2O_2$	
Molekulargewicht:	390.51 g/mol	
Kristall-Farbe, -habitus:	Farblos, Plättchen	
Kristallformat:	0.7 mm · 0.5 mm · 0.1 mm	
Kristallsystem:	monoklin	
Raumgruppe:	C2	
Gitterparameter:	$a = 24.5404(15) \text{ \AA}$ $b = 8.1869(6) \text{ \AA}$ $c = 26.6340(16) \text{ \AA}$	$\alpha = 90.00^\circ$ $\beta = 116.915(4)^\circ$ $\gamma = 90.00^\circ$
Volumen:	$4771.4(5) \text{ \AA}^3$	$Z = 8$
Dichte (berechnet):	$1.087 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$	
F(000):	1680	
Absorptionskoeffizient:	0.540 mm^{-1}	

Datensammlung

Messtemperatur:	293(2)
Strahlung:	CuK α , 1.54178 \AA , Graphitmonochromator
Messbereich:	$1.86^\circ \leq 2\Theta \leq 67.95^\circ$ $-29 \leq h \leq 0$ $0 \leq k \leq 8$ $-28 \leq l \leq 32$
Indizierung:	4555 Reflexe

Strukturlösung und Verfeinerung:

Reflexe:	4438 unabhängige Reflexe
$R_{\text{int.}}$:	0.0506
Durchschnittliches $I/\sigma(I)$:	0.0406
Data / restraints / parameter:	4438 / 53 / 568
Strukturlösung:	Direkte Methoden (SHELXL-97)
Strukturverfeinerung:	Full-Matrix Least Squares gegen F^2 (SHELXL-97)
Extinktionskorrektur:	$F^* = F_c [k[1 + 0.001 \cdot F_c^2 \cdot \lambda^3 / \sin(2\Theta)]^{-0.25}]$ $x = 0.0093(9)$
R1 für 2164 Reflexe	0.0916
R1 für alle Reflexe	0.1101
wR2 für 2164 Reflexe	0.2346
wR2 für alle Reflexe	0.2811
Godness of fit (alle Reflexe)	1.102
Restrained GoF (alle Reflexe)	1.102

Atomkoordinaten [$\times 10^4$] und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [$\text{\AA}^2 \times 10^3$].

	x	y	z	U_{eq}
O(1A)	5600(2)	7189(7)	8726(2)	103(1)
C(1A)	3895(2)	10761(9)	7373(2)	78(1)
N(1A)	3523(2)	15730(8)	6248(2)	96(2)
N(2A)	3506(2)	11890(8)	6995(2)	88(2)
C(2A)	4527(2)	10829(8)	7568(2)	78(1)
O(2A)	4757(2)	6071(9)	8695(3)	137(2)
C(3A)	4820(2)	12107(9)	7361(3)	92(2)
C(4A)	4376(2)	13590(9)	7135(3)	88(2)
C(5A)	3734(2)	13056(9)	6716(2)	82(2)
C(6A)	3276(3)	14474(9)	6481(2)	86(2)
C(7A)	4143(3)	16272(10)	6667(3)	105(2)
C(8A)	4583(3)	14919(10)	6855(3)	105(2)
C(9A)	2676(3)	13855(12)	6025(3)	100(2)
C(10A)	3115(4)	17143(12)	6055(3)	111(2)
C(11A)	2272(3)	15088(14)	5618(3)	108(2)
C(12A)	1686(4)	14712(19)	5221(3)	137(4)
C(13A)	1312(5)	15870(30)	4827(4)	168(6)
C(14A)	1529(6)	17440(20)	4857(5)	156(5)
C(15A)	2095(5)	17828(16)	5232(4)	137(4)
C(16A)	2480(4)	16635(15)	5627(3)	119(3)
C(17A)	3639(3)	9578(10)	7579(3)	93(2)
C(18A)	4008(3)	8417(10)	7962(3)	98(2)
C(19A)	4629(2)	8425(8)	8149(2)	82(2)
C(20A)	4879(2)	9647(8)	7946(2)	80(2)
C(21A)	5047(3)	7212(10)	8538(3)	96(2)
C(22A)	5148(11)	4740(30)	9035(10)	111(6)
C(23A)	4890(40)	4860(160)	9460(30)	250(40)
C(22C)	5150(17)	5150(30)	9239(14)	162(14)

C(23C)	4796(8)	3550(30)	9118(9)	186(7)
C(24A)	4939(4)	11278(13)	6888(4)	129(3)
C(25A)	5432(3)	12705(14)	7843(4)	141(4)

Äquivalente isotrope Auslenkparameter U berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} Tensors.

Bindungslängen [Å]

O(1A)-C(21A)	1.216(7)	C(10A)-C(16A)	1.513(13)
C(1A)-N(2A)	1.382(8)	C(10A)-H(10A)	0.9700
C(1A)-C(17A)	1.395(8)	C(10A)-H(10B)	0.9700
C(1A)-C(2A)	1.397(7)	C(11A)-C(16A)	1.361(15)
N(1A)-C(10A)	1.462(10)	C(11A)-C(12A)	1.381(12)
N(1A)-C(6A)	1.465(8)	C(12A)-C(13A)	1.401(18)
N(1A)-C(7A)	1.489(9)	C(12A)-H(12A)	0.9300
N(2A)-C(5A)	1.467(7)	C(13A)-C(14A)	1.38(2)
N(2A)-H(2A)	0.97(7)	C(13A)-H(13A)	0.9300
C(2A)-C(20A)	1.381(8)	C(14A)-C(15A)	1.331(17)
C(2A)-C(3A)	1.507(8)	C(14A)-H(14A)	0.9300
O(2A)-C(21A)	1.351(8)	C(15A)-C(16A)	1.433(13)
O(2A)-C(22A)	1.47(2)	C(15A)-H(15A)	0.9300
O(2A)-C(22C)	1.53(3)	C(17A)-C(18A)	1.388(10)
C(3A)-C(25A)	1.549(9)	C(17A)-H(17A)	0.9300
C(3A)-C(4A)	1.560(10)	C(18A)-C(19A)	1.370(8)
C(3A)-C(24A)	1.571(11)	C(18A)-H(18A)	0.9300
C(4A)-C(5A)	1.525(8)	C(19A)-C(20A)	1.405(8)
C(4A)-C(8A)	1.530(9)	C(19A)-C(21A)	1.466(9)
C(4A)-H(4A)	0.9800	C(20A)-H(20A)	0.9300
C(5A)-C(6A)	1.538(9)	C(22A)-C(23A)	1.522(9)
C(5A)-H(5A)	0.9800	C(22A)-H(22A)	0.9700
C(6A)-C(9A)	1.510(9)	C(22A)-H(22B)	0.9700
C(6A)-H(6A)	0.9800	C(23A)-H(23A)	0.9600
C(7A)-C(8A)	1.468(11)	C(23A)-H(23B)	0.9600
C(7A)-H(7A1)	0.9700	C(23A)-H(23C)	0.9600
C(7A)-H(7A2)	0.9700	C(22C)-C(23C)	1.520(8)
C(8A)-H(8A1)	0.9700	C(22C)-H(22C)	0.9700
C(8A)-H(8A2)	0.9700	C(22C)-H(22D)	0.9700
C(9A)-C(11A)	1.483(11)	C(23C)-H(23D)	0.9600
C(9A)-H(9A1)	0.9700	C(23C)-H(23E)	0.9600
C(9A)-H(9A2)	0.9700	C(23C)-H(23F)	0.9600
C(24A)-H(24A)	0.9600		

C(24A)-H(24B)	0.9600
C(24A)-H(24C)	0.9600
C(25A)-H(25A)	0.9600
C(25A)-H(25B)	0.9600
C(25A)-H(25C)	0.9600

Bindungswinkel [°]

N(2A)-C(1A)-C(17A)	117.8(5)	C(4A)-C(8A)-H(8A1)	109.6
N(2A)-C(1A)-C(2A)	121.9(5)	C(7A)-C(8A)-H(8A2)	109.6
C(17A)-C(1A)-C(2A)	120.2(6)	C(4A)-C(8A)-H(8A2)	109.6
C(10A)-N(1A)-C(6A)	110.8(5)	H(8A1)-C(8A)-H(8A2)	108.1
C(10A)-N(1A)-C(7A)	109.4(7)	C(11A)-C(9A)-C(6A)	116.4(8)
C(6A)-N(1A)-C(7A)	111.7(5)	C(11A)-C(9A)-H(9A1)	108.2
C(1A)-N(2A)-C(5A)	120.6(4)	C(6A)-C(9A)-H(9A1)	108.2
C(1A)-N(2A)-H(2A)	123(5)	C(11A)-C(9A)-H(9A2)	108.2
C(5A)-N(2A)-H(2A)	112(5)	C(6A)-C(9A)-H(9A2)	108.2
C(20A)-C(2A)-C(1A)	117.8(5)	H(9A1)-C(9A)-H(9A2)	107.3
C(20A)-C(2A)-C(3A)	120.6(4)	N(1A)-C(10A)-C(16A)	110.8(8)
C(1A)-C(2A)-C(3A)	121.6(5)	N(1A)-C(10A)-H(10A)	109.5
C(21A)-O(2A)-C(22A)	114.7(10)	C(16A)-C(10A)-H(10A)	109.5
C(21A)-O(2A)-C(22C)	116.2(12)	N(1A)-C(10A)-H(10B)	109.5
C(22A)-O(2A)-C(22C)	24.5(17)	C(16A)-C(10A)-H(10B)	109.5
C(2A)-C(3A)-C(25A)	111.1(5)	H(10A)-C(10A)-H(10B)	108.1
C(2A)-C(3A)-C(4A)	108.5(4)	C(16A)-C(11A)-C(12A)	118.2(10)
C(25A)-C(3A)-C(4A)	108.7(7)	C(16A)-C(11A)-C(9A)	119.9(8)
C(2A)-C(3A)-C(24A)	106.6(6)	C(12A)-C(11A)-C(9A)	121.9(11)
C(25A)-C(3A)-C(24A)	109.8(7)	C(11A)-C(12A)-C(13A)	121.7(14)
C(4A)-C(3A)-C(24A)	112.1(6)	C(11A)-C(12A)-H(12A)	119.1
C(5A)-C(4A)-C(8A)	108.0(5)	C(13A)-C(12A)-H(12A)	119.1
C(5A)-C(4A)-C(3A)	111.7(6)	C(14A)-C(13A)-C(12A)	118.7(12)
C(8A)-C(4A)-C(3A)	114.5(5)	C(14A)-C(13A)-H(13A)	120.7
C(5A)-C(4A)-H(4A)	107.5	C(12A)-C(13A)-H(13A)	120.7
C(8A)-C(4A)-H(4A)	107.5	C(15A)-C(14A)-C(13A)	120.7(12)
C(3A)-C(4A)-H(4A)	107.5	C(15A)-C(14A)-H(14A)	119.7
N(2A)-C(5A)-C(4A)	108.7(4)	C(13A)-C(14A)-H(14A)	119.7
N(2A)-C(5A)-C(6A)	108.8(4)	C(14A)-C(15A)-C(16A)	120.4(13)
C(4A)-C(5A)-C(6A)	113.8(6)	C(14A)-C(15A)-H(15A)	119.8
N(2A)-C(5A)-H(5A)	108.5	C(16A)-C(15A)-H(15A)	119.8
C(4A)-C(5A)-H(5A)	108.5	C(11A)-C(16A)-C(15A)	120.3(9)

C(6A)-C(5A)-H(5A)	108.5	C(11A)-C(16A)-C(10A)	121.2(8)
N(1A)-C(6A)-C(9A)	109.5(5)	C(15A)-C(16A)-C(10A)	118.5(11)
N(1A)-C(6A)-C(5A)	109.7(4)	C(18A)-C(17A)-C(1A)	120.3(5)
C(9A)-C(6A)-C(5A)	109.9(6)	C(18A)-C(17A)-H(17A)	119.9
N(1A)-C(6A)-H(6A)	109.3	C(1A)-C(17A)-H(17A)	119.9
C(9A)-C(6A)-H(6A)	109.3	C(19A)-C(18A)-C(17A)	120.9(6)
C(5A)-C(6A)-H(6A)	109.3	C(19A)-C(18A)-H(18A)	119.6
C(8A)-C(7A)-N(1A)	112.0(7)	C(17A)-C(18A)-H(18A)	119.6
C(8A)-C(7A)-H(7A1)	109.2	C(18A)-C(19A)-C(20A)	118.0(6)
N(1A)-C(7A)-H(7A1)	109.2	C(18A)-C(19A)-C(21A)	124.2(6)
C(8A)-C(7A)-H(7A2)	109.2	C(20A)-C(19A)-C(21A)	117.8(5)
N(1A)-C(7A)-H(7A2)	109.2	C(2A)-C(20A)-C(19A)	122.9(5)
H(7A1)-C(7A)-H(7A2)	107.9	C(2A)-C(20A)-H(20A)	118.6
C(7A)-C(8A)-C(4A)	110.3(6)	C(19A)-C(20A)-H(20A)	118.6
C(7A)-C(8A)-H(8A1)	109.6	O(1A)-C(21A)-O(2A)	120.6(7)
O(1A)-C(21A)-C(19A)	126.6(6)	H(22C)-C(22C)-H(22D)	109.5
O(2A)-C(21A)-C(19A)	112.8(5)	C(22C)-C(23C)-H(23D)	109.5
O(2A)-C(22A)-C(23A)	92(4)	C(22C)-C(23C)-H(23E)	109.5
O(2A)-C(22A)-H(22A)	113.3	H(23D)-C(23C)-H(23E)	109.5
C(23A)-C(22A)-H(22A)	113.3	C(22C)-C(23C)-H(23F)	109.5
O(2A)-C(22A)-H(22B)	113.3	H(23D)-C(23C)-H(23F)	109.5
C(23A)-C(22A)-H(22B)	113.3	H(23E)-C(23C)-H(23F)	109.5
H(22A)-C(22A)-H(22B)	110.7	C(3A)-C(24A)-H(24A)	109.5
C(22A)-C(23A)-H(23A)	109.5	C(3A)-C(24A)-H(24B)	109.5
C(22A)-C(23A)-H(23B)	109.5	H(24A)-C(24A)-H(24B)	109.5
H(23A)-C(23A)-H(23B)	109.5	C(3A)-C(24A)-H(24C)	109.5
C(22A)-C(23A)-H(23C)	109.5	H(24A)-C(24A)-H(24C)	109.5
H(23A)-C(23A)-H(23C)	109.5	H(24B)-C(24A)-H(24C)	109.5
H(23B)-C(23A)-H(23C)	109.5	C(3A)-C(25A)-H(25A)	109.5
C(23C)-C(22C)-O(2A)	99.7(18)	C(3A)-C(25A)-H(25B)	109.5
C(23C)-C(22C)-H(22C)	111.8	H(25A)-C(25A)-H(25B)	109.5
O(2A)-C(22C)-H(22C)	111.8	C(3A)-C(25A)-H(25C)	109.5
C(23C)-C(22C)-H(22D)	111.8	H(25A)-C(25A)-H(25C)	109.5
O(2A)-C(22C)-H(22D)	111.8	H(25B)-C(25A)-H(25C)	109.5

VIII. Literaturverzeichnis

- [¹] K. W. Bentley, *The isoquinoline alkaloids*, Harwood Academ. Pub., New York, **1998**.
- [²] a) B. H. Long, B. N. Balasubramanian, *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2000**, *10*, 635 – 666.
b) T.-K. E. Li, E. Bathory, E. J. La Voie, A. R. Srinivasan, W. K. Olson, R. R. Sauers, L. F. Liu, D. S. Pilch, *Biochemistry* **2000**, *39*, 7107 – 7116.
- [³] F. Tomita, K. Takahashi, K. Shimizu, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463 – 467.
- [⁴] S. J. Danishefsky, P. J. Harrison, R. R. Webb, B. T. O'Neill, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1421 – 1423.
- [⁵] M. E. Flanagan, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6791 – 6797.
- [⁶] T. Fukuyama, J. J. Nunes, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196 – 5198.
- [⁷] P. Garner, W. B. ho, H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767 – 2768.
- [⁸] T. Katoh, Y. Nagata, Y. Kobayashi, K. Arai, J. Minami, S. Terashima, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6239 – 6258.
- [⁹] a) H. Saito, S. Kobayashi, Y. Uosaki, A. Sato, K. Fujimoto, K. Miyoshi, T. Ashizawa, M. Morimoto, T. Hirata, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1278 – 1285.
b) H. Saito, A. Sato, T. Ashizawa, M. Morimoto, T. Hirata, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3202 – 3210.
- [¹⁰] A. Monsees, *Dissertation* **1998**, Braunschweig.
- [¹¹] M. E. Flanagan, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6791 – 6797.
- [¹²] L. E. Overman, L. A. Flippin, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 195 – 198.
- [¹³] a) F. Linkert, S. Laschat, *Synlett* **1994**, 125 – 126.
b) F. Linkert, S. Laschat, M. Knickmeier, *Liebigs Ann.* **1995**, 985 – 993.
- [¹⁴] S. Mazzini, M. C. Bellucci, R. Mondelli, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 505 – 514.
- [¹⁵] a) B. J. Kim, Y. S. Park, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1705 – 1708.
b) Y. S. Park, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1574 – 1575.
c) D. J. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7092 – 7093.
- [¹⁶] a) L. A. Castonguay, J. W. Guiles, A. K. Rappé, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3819 – 3821.
b) A. I. Meyers, D. A. Dickman, M. Boes, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5095 – 5108.
c) A. I. Meyers, T. M. Sielecki, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2789 – 2790.
- [¹⁷] a) R. E. Gawley, *Curr. Org. Chem.* **1997**, *1*, 71-94
b) R. E. Gawley, K. Rein, S. Chemburkar, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3002- 3004.

- c) K. Rein, M. Goicoechea-Pappas, T. V. Anklekar, G. C. Hart, G. A. Smith, R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2211 – 2217.
- [18] A. Monsees, S. Laschat, I. Dix, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10018 – 10021.
- [19] J. W. Close, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 95 – 98.
- [20] a) P. Beak, S. T. Kerrick, D. J. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10628 – 10636.
b) P. Beak, W. J. Zajdel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1010 -1018.
- [21] A. R. Katritzky, J. Cobo-Domingo, B. Yang, P. J. Steel, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 255-263.
- [22] K. Soai, A. Ookawa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4000 -4005.
- [23] A. V. Rama Rao, T. G. Murali Dhar, T. K. Chakraborty, M. K. Gurjar, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2069 – 2072.
- [24] A. Monsees, S. Laschat, *Liebigs Anal. / Recueil* **1997**, 533 – 540.
- [25] a) U. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651 – 1660.
b) A.J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480 – 2482.
c) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165- 185.
d) D. E. Thurston, E. R. Langley, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 705 – 712.
- [26] a) S. Laschat, M. Grehl, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 475 – 478.
b) S. Laschat, M. Grehl, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2023 – 2034.
- [27] a) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *3*, 829 – 833.
b) T. Ooi, D. Uraguchi, N. Kagoshima, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5327 - 5328.
- [28] G. Cardillo, L. Gentilucci, M. Gianotti, A. Tolomelli, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1165-1167.
- [29] a) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley Verlag, New York, **1991**.
b) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**.
- [30] a) J. M. Klunder, T. Onami, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1295 – 1304.
b) A. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Wu, L. Zhang, X. Chen, R. A. Escarpe, D. B. Mendel, W. G. Layer, R. C. Stevens, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2451 – 2460.
- [31] N. Nakabayashi, E. Masuhara, Y. Iwakura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 413 – 417.
- [32] A. de Camp Schuda, P. H. Mazzocchi, G. F. Fritz, T. Morgan, *Synthesis* **1986**, 309 – 312.
- [33] P. Eckenberg, U. Groth, T. Huhn, N. Richter, C. Schmeck, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619 - 1624.
- [34] a) A. H. Amin, T. V. Subbaiah, K. M. Abbasi, *Can. J. Microbiol.* **1969**, *15*, 1067 – 1076.

- b) G. H. Rabbani, T. Butler, J. Knight, *J. Inf. Dis.* **1987**, 155, 979 – 984.
- c) D. Sun, S. N. Abraham, E. H. Beachey, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, 32, 1370 – 1374.
- [35] K. Nakamoto, S. Sadamori, T. Hamada, *J. Prosthet. Dent.* **1990**, 64, 691 – 694.
- [36] a) T. V. Subbaiah, A. H. Amin, *Nature* **1967**, 215, 527 – 528.
- b) Y. Kaneda, T. Tanaka, T. Saw, *J. Exp. Clin. Med.* **1990**, 15, 417 – 423.
- c) J. L. Vennerstrom, J. K. Lovelace, V. B. Waits, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, 34, 918 – 921.
- [37] S. O. Gudima, L. V. Memelova, V. B. Borodulin, *Mol. Biol.* **1994**, 28, 1308 – 1314.
- [38] S. Simeon, J. L. Rios, A. Villar, *Plant. Med. Phytother.* **1989**, 23, 202 – 250.
- [39] H.-K. Wang, S. L. Morris-Natscke, K.-H. Lee, *Med. Res. Rev.* **1997**, 17, 367 – 425.
- [40] A. Williams, I. T. Ibrahim, *Chem. Rev.* **1981**, 81, 589 – 636.
- [41] M. P. Cava, K. Nomura, S. K. Talapatra, M. J. Mitchell, R. H. Schlessinger, K. T. Buck, J. L. Beal, B. Douglas, R. F. Raffauf, J. A. Weisbach, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2278 – 2789.
- [42] R. Suau, M. V. Silva, M. Valpuesta, *Tetrahedron* **1991**, 47, 5841 – 5846.
- [43] a) M. Shamma, *The Isochinoline Alkaloids*, Academic Press: New York, **1972**.
- b) T. Kametani, K. Fukumoto, M. Ihara, H. Koizumi, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3280 – 3283.
- c) M. A. Rothera, S. Wehrli, J. M. Cook, *J. Nat. Prod.* **1985**, 48, 802 – 808.
- [44] M. Cushman, F. W. Dekow, *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 331 – 333.
- [45] a) S. Man, M. Potáček, M. Nečas, Z. Štáhl, J. Dostál, *Molecules* **2001**, 433 – 441.
- b) K. W. Bentley, *The Isochinoline Alkaloids*, Harwood Academic Publishers, **1998**.
- c) A. Brossi, Ed., *The Alkaloids Vol. 28*, Academic Press, **1986**.
- [46] F. Linkert, S. Laschat, S. Kotila, T. Fox, *Tetrahedron* **1996**, 52, 955–970.
- [47] a) Y. H. Hsiang, R. Hertzberg, S. Hecht, L. F. Liu, *J. Biol. Chem.* **1985**, 14873 – 14878.
- b) C. Jaxel, G. Capranico, D. Kerrigan, K. W. Kohn, Y. Pommier, *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 20418 – 20423.
- c) Y. H. Hsiang, M. G. Lihou, L. F. Liu, *Cancer Res.* **1989**, 49, 5077 – 5082.
- [48] a) J. C. Wang, *Ann. Rev. Biochem.* **1985**, 54, 665 – 697.
- b) J. C. Wang, *Ann. Rev. Biochem.* **1989**, 58, 351 – 375.
- c) J. C. Wang, *Biochim. Biophys. Acta* **1987**, 909, 1 – 9.
- [49] K. M. Tewey, G. L. Cheng, E. M. Neslon, L. F. Liu, *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 9182 – 9187.
- [50] D. E. Gilbert, J. Feigon, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1991**, 1, 439 – 445.

- [51] S. Neidle, L. H. Pearl, J. V. Skelly, *Biochem. J.* **1987**, 243, 1 – 13.
- [52] C. Bailly, *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 39 – 58.
- [53] A. Monsees, S. Laschat, M. Hotfilder, J. Wolff, K. Bergander, L. Terfloth, R. Fröhlich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2945 – 2950.
- [54] D. Neuhaus, M. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, VCH New York, **1989**.
- [55] C. R. Smith, D. Justice, J. R. Malpass, *Tetrahedron* **1993**, 49, 11037 – 11054.
- [56] G. Fairbairn, *Third Years Overseas Project*, Braunschweig, **2001**.
- [57] a) C. Grundmann, P. Grünanger, *The Nitrile Oxides*, Springer Verlag, Berlin, **1971**.
b) P. Caramella, P. Grünanger, *1,3-Dipolar Cycloadditions*, Hrsg. E. Padwa, Wiley Verlag, New York, **1984**, 291 – 392.
c) K. B. G. Torsell, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH Verlag, Weinheim, **1987**.
- [58] a) L.F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Thieme Verlag, Stuttgart, **1984**.
- [59] P. W. Schiller, N. Grazyna, M.-D. Thi, C. Lemieux, N. N. Chung, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3125 – 3132.
- [60] G. L. Grunewald, V. H. Dahanukar, B. Teoh, K. R. Criscione, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1982 – 1990.
- [61] T. Hvidt, W. A. Szarek, D. B. Maclean, *Can. J. Chem.* **1998**, 66, 779 - 782.
- [62] W. D. Lubell, T. F. Jamison, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3511-3522.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Sabine Laschat für den gewährten Freiraum während dieser Arbeit und der unermüdlichen Unterstützung.

Den Kollegen und Mitarbeitern im Institut für Organische Chemie danke ich für die hervorragende Arbeitsatmosphäre. Namentlich erwähnen möchte ich Dr. Dagmar Becker, Dr. Torsten Winkler, Dr. Philip Hartmann, Dr. Andreas Schultz, Armand Becheanu, Susanne Kritsch und Roxana Judele.

Für die Unterstützung meiner Arbeit möchten ich folgenden Damen und Herren meinen Dank aussprechen: Frau Dr. Stefania Mazzini, Dipartimento di Scienze Molecolari Agroalimentari Facolta' di Agraria, Universita' degli Studi di Milano, Mailand, für die NMR-Untersuchungen der DNA-Komplexe. Herrn Dr. P. Rösner, Landeskriminalamt Kiel, für die Unterstützung bei GC-MS Messungen. Herrn Dr. P. Fischer, Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart für die Hilfe bei kniffligen NMR-Problemen. Herrn Dr. U. Jahn für die Möglichkeit in der Endphase meiner Arbeit GC-Messungen durchführen zu können. Herrn Dr. M. Deichmann für die Unterstützung bei HPLC Problemen.

Den Mitarbeitern des Institutes für Organische Chemie sei an dieser Stelle nochmals ausdrücklich gedankt: Dr. T. Beuerle, Dr. U. Papke, Frau Doris Döring, Frau Kadhim, Frau Petra Holba-Schulz und Frau Salomon.

Zu guter Letzt möchte ich mich auch bei den zahlreichen OC-F Praktikanten bedanken, die ein wenig Abwechslung in den Laboralltag gebracht haben.

Lebenslauf

Name Oliver Koepler
Geburtsdatum 19.02.1971
Geburtsort Hamburg

Schulausbildung

Aug. 1977 – Jun. 1981 Grundschule Buxtehude
Aug. 1981 – Jun. 1983 Orientierungsstufe in Buxtehude
Aug. 1983 – Jun. 1986 Gymnasium Schulzentrum Süd in Buxtehude
Aug. 1986 – Jun. 1990 Christoph-Scheiner Gymnasium in Ingolstadt
29. Juni 1990 Erlangen der allgemeinen Hochschulreife

Studium

Okt. 1990 – Sept. 1997 Studium der Chemie an der Christian Albrechts Universität zu Kiel.

17. Dez. 1993 Abschluß der Diplom-Chemiker Vorprüfung
24. Sept. 1997 Abschluß der Diplom-Chemiker Hauptprüfung.

Diplomarbeit: *Synthese neuer, optisch aktiver δ -Amino- γ -lactone: Modellverbindungen für Hydroxyethylen-Dipeptid-Isostere* bei Prof. W. Tochtermann, Inst. für organ. Chemie, Kiel.

Bundeswehr

Jan. 1998 – Okt. 1998 Grundwehrdienst als Sanitätssoldat im Zentralen Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr Kiel Kronshagen.

Dort eingesetzt in der Laborgruppe „Lebensmittelchemische Untersuchungen“.

Promotion

Dez. 1998 – Dez. 2003 Promotion an der Technischen Universität Carolo Wilhemina zu Braunschweig im Arbeitskreis von Prof. S. Laschat. Thema: *Asymmetrische Synthese und Untersuchung von Azepino[1,2-b]-isochinolininen und Benzo[g]chinolino[2,3-a]chinolizidinen*

Dez. 2000 – Jun. 2003 Assistent für das OC-F Praktikum, Inst. f. organ. Chemie, TU Braunschweig.